

Aus der Klinik für Innere Medizin  
Schwerpunkt Pneumologie  
Direktor: Prof. Dr. med. Claus Vogelmeier  
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg  
in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum  
Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg

**Einfluss des Schweregrades der COPD  
auf die mittels Atemminutenvolumen  
und  $P_{0.1}$  bestimmte  
hyperkapnische Atemantwort**

**Inaugural-Dissertation  
zur  
Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin**

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg  
vorgelegt von

Alrun Johanna Krauß, geb. Mehl  
aus Freiburg im Breisgau

Marburg 2011

**Angenommen vom Fachbereich Medizin  
der Philipps-Universität Marburg am 27.10.2011**

**Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs**

**Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Rothmund  
Referent: Prof. Dr. med. Heinrich F. Becker  
Korreferent: Prof. Dr. med. Richard Schulz**

*Meinem Mann für seine liebevolle Unterstützung*



# INHALT

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1. EINLEITUNG</b>  | <b>1</b>  |
| <b>1.1    Physiologie des CO<sub>2</sub>-Stoffwechsels</b>            | <b>1</b>  |
| <b>1.2    Atmungsregulation</b>                                       | <b>2</b>  |
| 1.2.1    Atemzentrum  | 2         |
| 1.2.2    Rückgekoppelte Atemreize: Chemische Atmungsregulation        | 3         |
| 1.2.3    Rückgekoppelte Atemreize: Mechanorezeptoren des Atemapparats | 6         |
| 1.2.4    Nicht rückgekoppelte Atemantriebe                            | 7         |
| <b>1.3    Hyperkapnische Chemosensitivität und Atemantwort</b>        | <b>8</b>  |
| 1.3.1    Definition   | 8         |
| 1.3.2    Historie der Messung der hyperkapnischen Atemantwort         | 8         |
| <b>1.4    Lungenfunktionsprüfung</b>                                  | <b>11</b> |
| 1.4.1    Statische Lungenvolumina                                     | 11        |
| 1.4.2    Dynamische Lungenvolumina                                    | 13        |
| 1.4.3    Atemwegswiderstand und intrathorakales Gasvolumen            | 14        |
| 1.4.4    Mundverschlussdruck (P <sub>0.1</sub> )                      | 14        |
| <b>1.5    Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)</b>           | <b>16</b> |
| 1.5.1    Definition, Epidemiologie, Klinik, Diagnostik und Therapie   | 16        |
| 1.5.2    Lungenfunktion und Blutgasanalyse bei Patienten mit COPD     | 18        |
| 1.5.3    Klassifikation der COPD nach Schweregraden                   | 18        |
| <b>1.6    Hyperkapnische Atemantwort bei Patienten mit COPD</b>       | <b>20</b> |
| <b>2. FRAGESTELLUNG UND ZIELE</b>                                     | <b>23</b> |

|   |           |
|---|-----------|
| <b>3. METHODE</b>   | <b>25</b> |
| 3.1 Hyperkapnische Atemantworttestung mittels der von Read bzw. Whitelaw beschriebenen Methode                                | 25        |
| 3.2 Versuchsaufbau  | 29        |
| 3.3 Patientenrekrutierung   | 33        |
| 3.3.1 Einschlußkriterien  | 33        |
| 3.3.2 Ausschlußkriterien  | 34        |
| 3.4 Versuchsdurchführung  | 34        |
| 3.5 Datenauswertung   | 35        |
| 3.6 Statistik   | 36        |
| <b>4. ERGEBNISSE</b>  | <b>37</b> |
| 4.1 Kollektivbeschreibung   | 37        |
| 4.2 Die hyperkapnische Atemantwort - gemessen als $\Delta AMV/\Delta P_{ETCO_2}$ - in Abhängigkeit vom Stadium der COPD       | 40        |
| 4.3 Die hyperkapnische Atemantwort - gemessen als $\Delta P_{0.1}/\Delta P_{ETCO_2}$ - in Abhängigkeit vom Stadium der COPD   | 44        |
| 4.4 Korrelationen der Atemantwort ( $\Delta AMV/\Delta P_{ETCO_2}$ ) mit ausgewählten Parametern                              | 45        |
| 4.5 Korrelationen der Atemfrequenz- und der Atemzugvolumen-änderung unter zunehmender Hyperkapnie mit ausgewählten Parametern | 52        |
| 4.6 Retest-Reliabilität   | 58        |

|  |           |
|--|-----------|
| <b>5. DISKUSSION</b>   | <b>60</b> |
| <b>5.1 Patienten</b>   | <b>60</b> |
| 5.1.1 Patientenrekrutierung und Patientenkollektiv   | 60        |
| <b>5.2 Methode</b>   | <b>61</b> |
| 5.2.1 Read-Test  | 61        |
| 5.2.2 $P_{0,1}$ -Messung   | 62        |
| 5.2.3 Versuchsdurchführung   | 65        |
| 5.2.4 Mögliche technische Probleme   | 66        |
| 5.2.5 Retest-Reliabilität  | 68        |
| 5.2.6 Kollektivgröße   | 69        |
| <b>5.3 Diskussion der Ergebnisse</b>   | <b>70</b> |
| 5.3.1 Die hyperkapnische Atemantwort - gemessen als $\Delta AMV/\Delta P_{ETCO_2}$ -<br>in Abhängigkeit vom Stadium der COPD           | 70        |
| 5.3.2 Die hyperkapnische Atemantwort - gemessen als $\Delta P_{0,1}/\Delta P_{ETCO_2}$ -<br>in Abhängigkeit vom Stadium der COPD       | 73        |
| 5.3.3 Korrelationen der Atemantwort ( $\Delta AMV/\Delta P_{ETCO_2}$ )<br>mit ausgewählten Parametern                                  | 76        |
| 5.3.4 Korrelationen der Atemfrequenz- und der Atemzugvolumen-<br>änderung unter zunehmender Hyperkapnie<br>mit ausgewählten Parametern | 79        |
| <b>6. ZUSAMMENFASSUNG</b>  | <b>82</b> |
| <b>7. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>  | <b>84</b> |
| <b>8. VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN</b>  | <b>86</b> |
| <b>9. VERZEICHNIS DER TABELLEN</b>   | <b>90</b> |

|  |           |
|--|-----------|
| <b>10. LITERATURVERZEICHNIS</b>                | <b>91</b> |
| <b>11. VERZEICHNIS DER AKADEMISCHEN LEHRER</b> | <b>97</b> |
| <b>12. DANKSAGUNG</b>                          | <b>98</b> |



## 1. Einleitung

### 1.1 Physiologie des CO<sub>2</sub>-Stoffwechsels

Von den Körperzellen wird Kohlendioxid als Endprodukt der Oxidation kohlenstoffhaltiger Verbindungen permanent gebildet und in die Blutkapillaren freigesetzt (Jelkmann 2007), (Schulze Lohoff 2010). In den Körperzellen beträgt der CO<sub>2</sub>-Partialdruck (PCO<sub>2</sub>) 40-60 mmHg (5-8 kPa) und in der Luft 0,3 mmHg (0,04 kPa). Nur ein geringer Teil des CO<sub>2</sub> (5%) liegt im Blut in gelöster Form vor. Der überwiegende Teil (90%) wird in den Erythrozyten zu Kohlensäure (H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) hydratisiert, welche sofort in Bicarbonat (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) und Protonen (H<sup>+</sup>) dissoziiert ( $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \leftrightarrow \text{H}_2\text{CO}_3 \leftrightarrow \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$ ). Diese Hydratisierungsreaktion wird durch das Enzym Karboanhydrase katalysiert. Die meisten HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>-Ionen diffundieren anschließend im Austausch gegen Cl<sup>-</sup>-Ionen ins Blutplasma (Hamburger-Shift). Etwa 5% des CO<sub>2</sub> im Blut wird in Form von Karbaminoverbindungen, überwiegend als Karbaminohämoglobin, transportiert.

Die Normalwerte für den PCO<sub>2</sub> im Blut liegen gemischt-venös (rechter Vorhof, Pulmonalarterie), also vor der Abatmung über die Lunge, bei 46 mmHg und arteriell (Pulmonalvenen, Aorta) bei 40 mmHg.

Kohlendioxid zeigt eine Bindungskurve, bei welcher im Gegensatz zur O<sub>2</sub>-Bindungskurve eine Sättigung nicht erreicht werden kann. Außerdem kann bei gleichem PCO<sub>2</sub> desoxygeniertes Blut mehr CO<sub>2</sub> aufnehmen als oxygeniertes Blut (Haldane-Effekt), weil die H<sup>+</sup>-Ionen, die bei der Dissoziation von Kohlensäure entstehen, vermehrt von desoxygeniertem Hämoglobin abgepuffert werden. Darüber hinaus kann desoxygeniertes Hämoglobin besser CO<sub>2</sub> zu Karbamat binden.

Von den Lungenkapillaren aus diffundiert das CO<sub>2</sub> in den Alveolarraum da ein CO<sub>2</sub>-Gefälle zwischen dem in den Lungenkapillaren heranströmenden Blut (PCO<sub>2</sub> 46 mmHg) und dem Alveolarraum (PCO<sub>2</sub> 40 mmHg) besteht. Dabei laufen die

beschriebenen Reaktionen in umgekehrter Richtung ab. Der  $\text{PCO}_2$  im Blut gleicht sich während der Lungenpassage normalerweise dem alveolären  $\text{PCO}_2$  an.

## **1.2 Atmungsregulation**

### **1.2.1 Atemzentrum**

Der Atemrhythmus entsteht in einem bilateral angelegten Netzwerk respiratorischer Neurone, das in der Medulla oblongata lokalisiert ist und als ventrale respiratorische Gruppe (VRG) bezeichnet wird (Richter 2007), (Schulze Lohoff 2010). Diese Neurone sind untereinander zu einem Netzwerk verschaltet und sind auch mit anderen funktionell unterschiedlichen neuronalen Netzwerken synaptisch gekoppelt. Letztere Netzwerke regeln beispielsweise den Tonus der Bronchialmuskulatur und die Aktivität des sympathischen und parasympathischen Nervensystems. Auch die zentralen chemosensiblen Strukturen sind in den benachbarten Gebieten der VRG lokalisiert.

Man unterscheidet im respiratorischen Netzwerk drei verschiedene Neuronenklassen, welche untereinander synaptisch gekoppelt sind. Die inspiratorische (I-) Neurone sind während der Einatmung aktiv, postinspiratorische (PI-) Neurone während der ersten, passiven Ausatemungsphase und expiratorische ( $\text{E}_2$ -) Neurone während der zweiten, aktiven Ausatemungsphase.

Das respiratorische Netzwerk wird durch erregende Zuflüsse von den Chemorezeptoren, aus der spontan aktiven Formatio reticularis, vom Kortex und aus anderen supraspinalen Gebieten (z.B. Hypothalamus) aktiviert. Daneben gibt es auch hemmende Zuflüsse, z.B. über den Nervus Trigemini aus den nasofazialen Arealen (Tauchreflex).

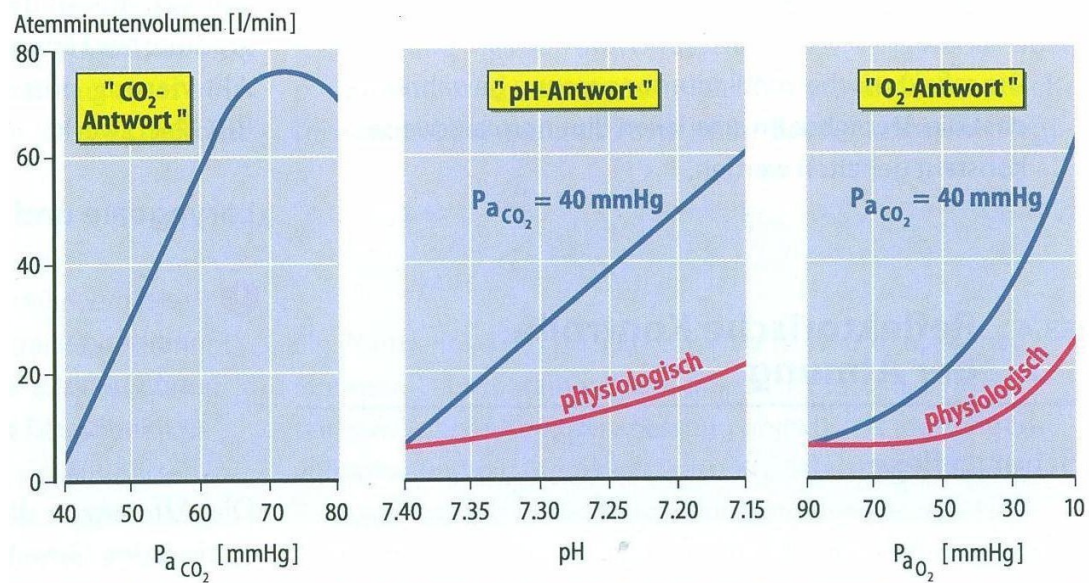
Die Erregung der spinalen Motoneurone der Atemmuskulatur erfolgt über so genannte inspiratorische und expiratorische „Ausgangsneurone“, welche dem Netzwerk nachgeschaltet sind. Zusätzlich besteht eine Verbindung mit pontinen respiratorischen

Neuronen sowie mit den vagal laryngealen und hypoglossalen Motoneuronen des Hirnstamms. Über die kranialen Motoneuronen (der IX., X., und XII. Hirnnerven) sowie der bronchomotorischen Neurone wird der Tonus der Zungen-, Pharynx-, Larynx- und Bronchialmuskulatur atemsynchron angepasst. Außerdem liegen die respiratorischen Neurone in enger Nachbarschaft zu dem kardiovaskulären Netzwerk, welches durch synaptische Kopplung moduliert wird. Dies erklärt die kardiorespiratorische Regulation, also den Einfluss der Atmung auf das kardiovaskuläre System.

### **1.2.2 Rückgekoppelte Atemreize: Chemische Atmungsregulation**

Die Rückkopplung der Atmung erfolgt zum einen durch chemische Atemreize, zum anderen durch mechanische Atemreize (Scheid 2005). In diesem Kapitel wird zunächst auf die chemischen Atemreize eingegangen. Die mechanischen Atemreize werden in Kap 1.2.3 beschrieben.

Die Anpassung der Ventilation erfolgt sowohl über arterielle und zentrale Chemorezeptoren als auch über chemosensible Strukturen im Hirnstamm (Richter 2007), (Schulze Lohoff 2010). Eine Veränderung der Blutgaskonzentrationen führt durch afferente Information zu einer Veränderung der Ventilation. So führen sowohl eine Hypoxie als auch eine Hyperkapnie zu einer Steigerung des Atemminutenvolumens (AMV). Dies lässt sich anhand der so genannten O<sub>2</sub>- bzw. CO<sub>2</sub>-Antwortkurve darstellen (s. Abb. 1). Auch bei einer Azidose kommt es zu einer Steigerung der Ventilation (pH-Antwortkurve).



**Abb. 1: Antwortkurven der Atmungsregulation. Änderung des AMV im Verhältnis zur Änderung des arteriellen PCO<sub>2</sub>, pH und des arteriellen PO<sub>2</sub> (aus Richter 2007).**

### ***CO<sub>2</sub>-Antwort***

Der arterielle PCO<sub>2</sub> stellt bei gesunden Probanden den effektivsten Atemantrieb dar. Die CO<sub>2</sub>-Antwortkurve steigt rasch an bis zu einem Atemminutenvolumen von 70-80 l/min bei einem arteriellen PCO<sub>2</sub> von 60-70 mmHg (s. Abb. 1). Die Größe des Anstiegs zeigt die hohe Empfindlichkeit der Atemregulation durch den arteriellen PCO<sub>2</sub> an; sie beträgt ca. 2-3 l/min/mmHg. Mit zunehmenden PCO<sub>2</sub>-Werten kommt ein Gefühl von Luftnot hinzu. Ab arteriellen PCO<sub>2</sub>-Werten von 70 mmHg entsteht (bei gesunden Probanden) eine narkotische Wirkung und die Ventilation fällt wieder ab.

### ***pH-Antwort***

Im Gegensatz zur CO<sub>2</sub>-Antwort zeigt die physiologische pH-Antwortkurve nur einen flachen Anstieg (s. Abb. 1 untere Kurve). Dieser Effekt erklärt sich durch eine vermehrte Abatmung von CO<sub>2</sub> durch Hyperventilation, welche bekanntermaßen den Kompensationsmechanismus einer nicht respiratorischen Azidose darstellt. Dadurch sinkt folglich der arterielle PCO<sub>2</sub> und es kommt nur zu einem flachen Anstieg der Antwortkurve. Wird der arterielle PCO<sub>2</sub> jedoch konstant gehalten, zeigt die pH-Antwortkurve einen deutlich steileren Verlauf (obere Kurve).

### ***O<sub>2</sub>-Antwort***

Bei Abnahme des PO<sub>2</sub> in der Inspirationsluft und des arteriellen PO<sub>2</sub> kommt es zu einer Steigerung des AMV durch Erhöhung des Atemzugvolumens (AZV) und der Atemfrequenz (AF). Die physiologische O<sub>2</sub>-Atemantwortkurve beginnt mit einem flachen Anstieg und steigt erst bei erheblicher arterieller Hypoxie ab PO<sub>2</sub>-Werten von 50-60 mmHg deutlicher an (s. Abb. 1 untere Kurve). Der Grund hierfür ist - ähnlich der pH-Antwort - bedingt durch den Abfall des arteriellen PCO<sub>2</sub> durch die erhöhte Atemfrequenz. Wird hingegen der arterielle PCO<sub>2</sub> konstant gehalten, zeigt sich auch hier ein wesentlich steilerer Anstieg der Antwortkurve (obere Kurve).

### ***Periphere Chemorezeptoren***

Das Atemzentrum in der Medulla oblongata erhält Informationen über die Änderung der arteriellen Blutgase von den peripheren, in der arteriellen Strombahn gelegenen Chemorezeptoren (Richter 2007), (Schulze Lohoff 2010). Diese peripheren Chemorezeptoren sind in den Glomera carotica und in verschiedenen Glomera entlang des Aortenbogens und der A. subclavia lokalisiert. In den Glomera carotica und aortica konnten zwei verschiedene Zelltypen identifiziert werden: Typ-I-Glomuszellen, die die arteriellen Chemorezeptoren darstellen und die Typ-II-Glomuszellen, die selbst keine Chemorezeptoren sind, sondern unterstützende Funktionen besitzen. Wenn nun der arterielle PO<sub>2</sub> abnimmt, der PCO<sub>2</sub> zunimmt oder die H<sup>+</sup>-Konzentration ansteigt, werden die Sensorzellen depolarisiert und setzen Neurotransmitter frei. Daneben werden Dopamin und ATP freigesetzt, welche letztlich rezeptorvermittelt afferente Nervenfasern erregen. Diese Nervenfasern leiten die Information über spezielle Neurone zum Atemzentrum.

Die Empfindlichkeit der Chemorezeptoren auf CO<sub>2</sub> und H<sup>+</sup> ist wahrscheinlich primär bedingt durch die Ansäuerung des Zytosols der Sensorzellen. Über eine Funktionsänderung von K<sup>+</sup>- und Ca<sup>2+</sup>-Kanälen sowie der Ionentransportsysteme in der Plasmamembran führt dies zu einem Anstieg der intrazellulären Ca<sup>2+</sup>-Konzentration. Daraus resultiert eine verstärkte Freisetzung der Transmitter. Die peripheren CO<sub>2</sub>-

Chemorezeptoren sind für 20-40% der gesamten CO<sub>2</sub>-Atemantwort verantwortlich (Dahan et al. 2007).

Die Empfindlichkeit der Chemorezeptoren auf O<sub>2</sub> liegt bereits bei einer PO<sub>2</sub>-Schwelle von ca. 110 mmHg (Richter 2007), (Schulze Lohoff 2010). Also liegt die O<sub>2</sub>-Sensitivität der Glomuszellen so hoch, dass sie schon bei normalen arteriellen PO<sub>2</sub> von 95-100 mmHg aktiviert sind. Die O<sub>2</sub>-Sensitivität aller anderen Körperzellen liegt wesentlich niedriger.

### ***Zentrale Chemorezeption***

Vorwiegend an der ventralen Oberfläche des Hirnstamms befinden sich die zentralen Chemorezeptoren. Da CO<sub>2</sub> eine gute Diffusionseigenschaft aufweist, löst jede Änderung des arteriellen PCO<sub>2</sub> unmittelbar eine Veränderung des PCO<sub>2</sub> und der H<sup>+</sup>-Konzentration in der extrazellulären Flüssigkeit der Medulla oblongata sowie des Liquor cerebrospinalis aus. Die CO<sub>2</sub>- und pH-Antwort der Ventilation (s. Abb. 1) werden hauptsächlich über die zentralen Chemorezeptoren ausgelöst. Ähnlich der arteriellen (peripheren) Chemorezeptoren reagieren sie auf ATP, das durch den Anstieg des arteriellen PCO<sub>2</sub> freigesetzt wird. Durch die zentralen Chemorezeptoren werden 60-80% der gesamten CO<sub>2</sub>-Atemantwort bewirkt (Dahan et al. 2007).

### **1.2.3 Rückgekoppelte Atemreize: Mechanorezeptoren des Atemapparats**

Die mechanischen Atemreize werden über Mechanorezeptoren des Atemapparats vermittelt (Scheid 2005), (Schulze Lohoff 2010). Dazu gehören folgende Rezeptoren:

Die Lungendehnungsrezeptoren sind langsam adaptierende Dehnungsrezeptoren und befinden sich in der Wand von Trachea und Bronchien. Sie führen über den Hering-Breuer-Reflex zu einer Hemmung der Zwerchfellaktivität. Auch können sie zusätzlich eine reflektorische Bronchodilatation und eine Stimulation der Herzaktivität bewirken.

Andere Lungenrezeptoren sind die so genannten Irritationsendigungen in der Schleimhaut des Bronchialbaums. Dies sind schnell adaptierende Rezeptoren, die

durch schleimhautreizende Gase und Stäube erregt werden und den Hustenreflex auslösen.

Die sogenannten J-Rezeptoren stellen eine weitere Gruppe dar. Sie befinden sich in den Bronchial- und Alveolarwänden und werden durch Flüssigkeitsansammlungen in der Alveolarwand (Ödem) sowie durch Mediatorsubstanzen wie Histamin, Bradykinin und Prostaglandine stimuliert. Die Erregung dieser Rezeptoren führt zu Apnoe, Senkung der Herzfrequenz und des arteriellen Blutdrucks, laryngealer Konstriktion und Minderung der Skelettmuskelaktivität.

Wie andere quergestreifte Muskeln enthalten die Atemmuskeln, mit Ausnahme des Zwerchfells, Muskelspindeln. Neben dem spinalen Eigenreflex leiten diese Muskelspindeln auch zusätzlich Afferenzen an die medullären respiratorischen Neurone. Dadurch kann die Tätigkeit der Atemmuskeln an die Widerstände von Lunge und Thorax angepasst werden.

#### **1.2.4 Nicht rückgekoppelte Atemantriebe**

Höhere Hirnzentren wie Kleinhirn, Hypothalamus und Cortex cerebri können modulatorisch auf die Atmung einwirken (Scheid 2005), (Schulze Lohoff 2010). Über den Hypothalamus erhält das Atemzentrum Informationen über Änderungen der Körpertemperatur. Auch andere Faktoren wie Emotionslage, Blutdruck und Hormone (z.B. Adrenalin, Progesteron) beeinflussen die Atmung. Über den Cortex cerebri kann die Atmung auch willkürlich beeinflusst werden, wie es z.B. beim Sprechen, Singen, Husten oder willkürlichem Atemanhalten notwendig wird.

### **1.3 Hyperkapnische Chemosensitivität und Atemantwort**

#### **1.3.1 Definition**

Die Atemregulation erfolgt maßgeblich über periphere und zentrale Chemorezeptoren (vgl. Kap.1.2.2). Dabei stellt der arterielle  $\text{PCO}_2$  bei gesunden Probanden den effektivsten Atemantrieb dar. Der Begriff „hyperkapnische Chemosensitivität“ beschreibt dabei die Sensitivität der Chemorezeptoren auf die Erhöhung des arteriellen  $\text{PCO}_2$ .

Steigt der arterielle  $\text{PCO}_2$ , so kommt es rasch zu einer Zunahme der Ventilation. Dieser Effekt ist als hyperkapnische Atemantwort ( $\text{HCVR} = \text{hypercapnic ventilatory response}$ ) messbar. Als Parameter der Atemantwort dienen dabei unter anderem das Atemminutenvolumen (AMV) und der Mundverschlussdruck ( $P_{0.1}$ ).

Die HCVR kann mittels einer Rückatmungsmethode, die von Read beschrieben wurde, gemessen werden (Read 1967). Dabei gibt der in der Atemluft gemessene end-expiratorische  $\text{CO}_2$ -Partialdruck ( $\text{PETCO}_2$ ) direkten Rückschluss auf den arteriellen  $\text{PCO}_2$ . Näheres zur Methode der vorliegenden Studie findet sich in Kap. 3.

#### **1.3.2 Historie der Messung der hyperkapnischen Atemantwort**

Bereits in den Arbeiten von Schmidt und Schulze Lohoff wurde die Historie zur Messung der hyperkapnischen Atemantwort ausführlich beschrieben (Schmidt 2002), (Schulze Lohoff 2010). Hier eine Zusammenstellung der wichtigsten Eckdaten:

1885 gelangte der deutsche Physiologe F. Miescher-Rüsch zu der Annahme, dass nur das im Blut gelöste  $\text{CO}_2$  und nicht der  $\text{O}_2$  der humorale Atemstimulus sei (Miescher-Rüsch 1885). Der Effekt von  $\text{CO}_2$  auf die Ventilation wurde erstmalig 1905 von Haldane und Priestley quantifiziert (Haldane & Priestley 1905).



1908 wurde von Haldane und Poulton erstmals das Prinzip der Messung von Atmungsparametern durch Atmung in ein geschlossenes Volumen beschrieben (Haldane & Poulton 1908). Mittels eines Ventils wurde dabei die Ein- von der Ausatemluft getrennt. Die eingeatmete Luft wurde aus einem Gasbehälter bezogen, welcher das zu untersuchende Gasgemisch enthielt. Die ausgeatmete Luft wurde wiederaufbereitet in das System zurückgeleitet. Somit konnten inspirierte und expirierete Luft getrennt voneinander analysiert werden.

Anfangs benutzte man zur Messung der hyperkapnischen Atemantwort die sogenannte Steady-State-Methode. Sie beruhte auf der Messung der Ventilation bei Atmung verschiedener Gasgemische, die einen gleichbleibenden, aber jeweils unterschiedlichen Anteil von  $\text{CO}_2$  enthielten. Jedes Gasgemisch wurde für einen festgelegten Zeitraum (5-15 min) geatmet und das Atemminutenvolumen gemessen.

Eine Alternative, die hyperkapnische Atemantwort zu bestimmen, war die Rückatmungsmethode (z.B. der „Beuteltest“). Dabei atmet der Proband in ein geschlossenes Volumen, wodurch - im Gegensatz zur Steady-State-Methode - ein kontinuierlicher Anstieg des  $\text{CO}_2$ -Gehalts, abhängig von der körpereigenen  $\text{CO}_2$ -Produktion des Individuums, bewirkt wird. Die Anfänge dieser Methode reichen schon bis 1892 zurück, als Haldane und Smith mit ihrer Hilfe erste Untersuchungen über die Regulation der Ventilation machten (Haldane & Smith 1892). Die Methode wurde daraufhin von zahlreichen anderen Forschern verwendet.

In diesen frühen Rückatmungsmethoden kam es jedoch zu fehlender Linearität in der Atemantwort. Dies wurde darauf zurückgeführt, dass die  $\text{CO}_2$ -Partialdrücke zentral, arteriell und alveolär nicht übereinstimmten. Den Beweis hierfür erbrachten Landmesser et al. 1957. Sie fanden heraus, dass das AMV nicht linear vom arteriellen oder alveolären, sondern nur linear vom im Bulbus venae jugularis gemessenen  $\text{PCO}_2$  abhing (Landmesser et al. 1957). Folglich musste versucht werden, ein Gleichgewicht zwischen alveolärem und gemisch-venösem  $\text{PCO}_2$  zu erzielen, um zuverlässige Messergebnisse zu erzielen. Diesbezüglich kamen Campbell und Howell 1962 zu der

Annahme, dass bei zu großem Beutelvolumen die Zeit bis zur vollständigen Mischung des Beutelinhalts mit der Luft in den Lungen und somit bis zum adäquaten Anstieg des zentralen  $\text{PCO}_2$  zu groß wird, um ein Gleichgewicht zu erreichen. Um diesen Störfaktor zu vermindern, setzten sie als Zielwert des Beutelvolumens das doppelte Tidalvolumen (Campbell & Howell 1962).

Auf diesem Hintergrund entwickelte Read 1967 eine Rückatmungsmethode mit zwei wesentlichen neuen Merkmalen: ein kleinvolumiger Beutel und ein initialer  $\text{CO}_2$ -Anteil, der in etwa dem des gemischt-venösen Blutes entsprach (Read 1967). Unter diesen Bedingungen stellt sich zügig ein Gleichgewicht zwischen Beutel- $\text{CO}_2$ ,  $\text{PETCO}_2$ ,  $\text{PCO}_2$  im gemischt venösen Blut,  $\text{PCO}_2$  im arteriellen Blut und dem  $\text{PCO}_2$  am zentralen Chemorezeptor her. Dies geschieht unabhängig von der Ventilation. Darüber hinaus bietet diese Methode den Vorteil einer kurzen Versuchsdauer von ca. 3-5 Minuten und dadurch eine wesentlich angenehmere Versuchsdurchführung für die Probanden. Diese Methode wurde seither in vielen Studien verwendet.

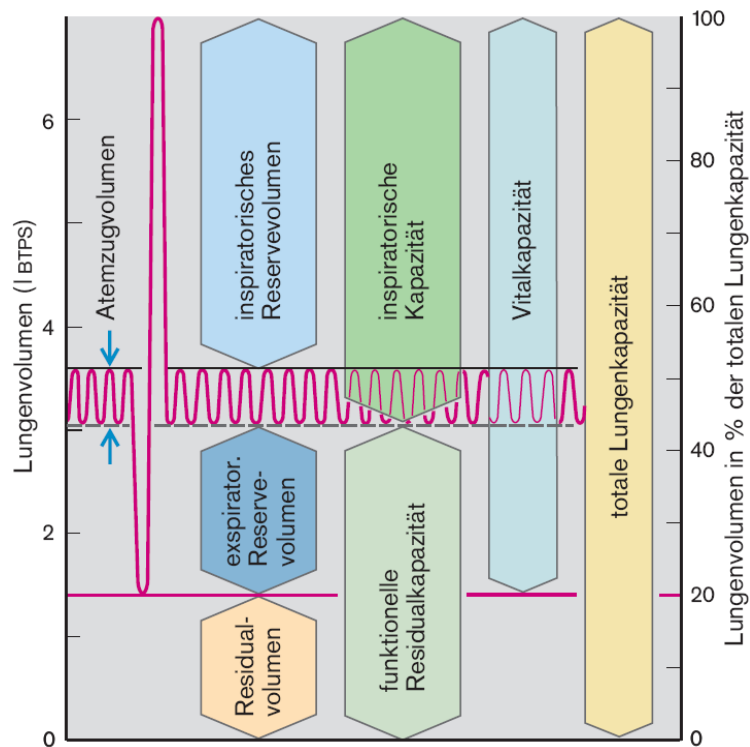
Nachfolgend gab es zahlreiche Untersuchungen zum Vergleich der Steady-State-Methode und des so genannten Read-Tests. Read selbst demonstrierte in einem Vergleich zwischen den beiden Methoden gute Übereinstimmungen. Andere bestätigten dieses Ergebnis (Clark 1968), (Linton et al. 1973). Es wurde lediglich ein signifikanter Unterschied des  $\text{PCO}_2$  bei  $\text{AMV} = 0$  gemessen (Read & Leigh 1967). Dieser könnte auf die Differenz zwischen  $\text{PETCO}_2$  und zentralem  $\text{PCO}_2$  bei der Steady-State-Methode zurückzuführen sein. Der gemessene  $\text{PETCO}_2$  liegt stets niedriger als der zentrale  $\text{PCO}_2$ , welcher ja der eigentliche Atemstimulus ist. Somit wird der zentrale  $\text{PCO}_2$  unterschätzt. Dies führt bei der Steady-State-Methode zu einer Verschiebung der ansteigenden Gerade der Atemantwort (also des  $\text{AMV}$  zu  $\text{PETCO}_2$ ) nach oben und des  $\text{PCO}_2$  bei  $\text{AMV} = 0$  (also des X-Achsenabschnitts) nach links. Es gibt jedoch auch Studien, welche im Read-Test eine höhere Atemantwort zeigten (z.B. Pandit et al. 2003).

## 1.4 Lungenfunktionsprüfung

Bei der Lungenfunktionsprüfung unterscheidet man statische von dynamischen Lungenvolumina (Lorenz 2004). Des Weiteren lassen sich mit Hilfe der Lungenfunktionsprüfung unter anderem der Atemwegswiderstand, das intrathorakale Gasvolumen und der Mundverschlussdruck bestimmen.

### 1.4.1 Statische Lungenvolumina

Mit Hilfe der Spirometrie können die statischen Lungenvolumina bestimmt werden (Lorenz 2004). Folgende Parameter zählen unter anderem zu den statischen Lungenvolumina (siehe Abb. 2):



**Abb. 2: Statische Lungenvolumina.**

**Vitalkapazität, Atemzugvolumen und Totalkapazität (= totale Lungkapazität) gehören zu den statischen Lungenvolumina (Lorenz 2004) (Abb. aus (Scheid 2005)).**

Die Vitalkapazität (VC) ist definitionsgemäß das Atemvolumen zwischen maximaler In- und Expirationsstellung (Lorenz 2004).

Das Atemzugvolumen (AZV) (auch Tidalvolumen genannt) entspricht dem Gasvolumen, das bei Ruheatmung in- oder expiriert wird. Es beträgt normalerweise ca. 0,5 l bei Ruheatmung (Golenhofen 2006).

Die Totalkapazität (TLC) (= totale Lungenkapazität) ist definiert als das Gesamtlungenvolumen bei maximaler Inspiration (Lorenz 2004).

Des Weiteren zu erwähnen ist die Atemfrequenz (AF). Sie beträgt in Ruhe etwa eine mittlere Frequenz von 16/min (Golenhofen 2006).

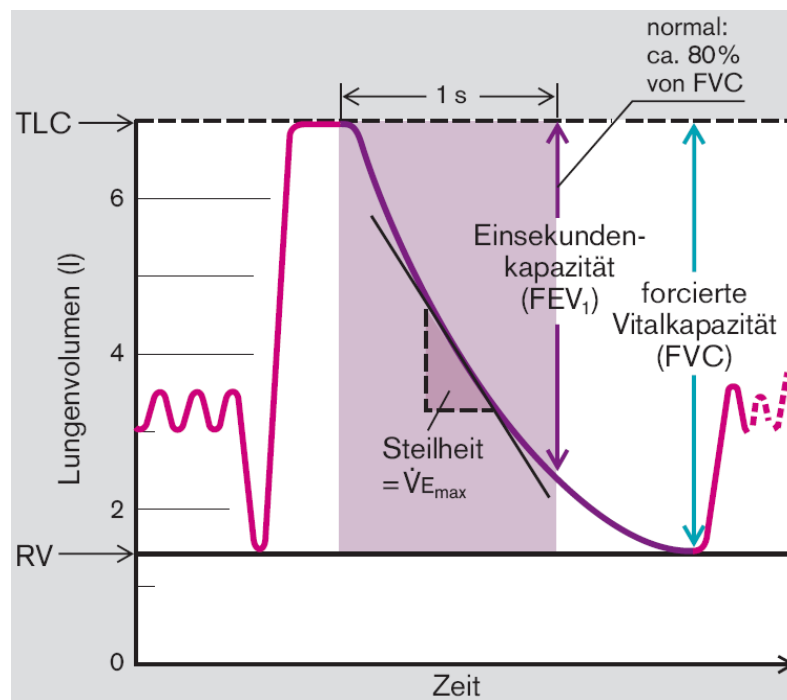
Aus Atemfrequenz (AF) und Atemzugvolumen (AZV) lässt sich das Atemminutenvolumen (AMV) berechnen (Ulmer et al. 2001):

|   |
|---|
| $\text{Atemzugvolumen (AZV)} \times \text{Atemfrequenz (AF)} = \text{Atemminutenvolumen (AMV)}$ |
|---|

Im Mittel beträgt das Atemminutenvolumen (AMV) in Ruhe 8 l/min ( $0,5 \text{ l} \times 16/\text{min} = 8 \text{ l/min}$ ) (Golenhofen 2006).

### 1.4.2 Dynamische Lungenvolumina

Die dynamischen Lungenvolumina können mit Hilfe der Spirometrie bestimmt werden (Lorenz 2004). In Abb. 3 sind Lungenfunktionsparameter abgebildet, welche zu den dynamischen Lungenvolumina zählen:



**Abb. 3: Dynamische Lungenvolumina.**

**FCV und FEV<sub>1</sub> gehören zu den dynamischen Lungenvolumina (Lorenz 2004) (Abb. aus (Scheid 2005)).**

Die forcierte Vitalkapazität (FVC), entspricht dem Gasvolumen, das nach maximaler Inspiration durch maximal willkürliche Expiration ausgeatmet werden kann (Lorenz 2004).

Die Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub>) ist definiert als das Gasvolumen, das innerhalb der ersten Sekunde einer maximal willkürlichen Expiration ausgeatmet wird. FEV<sub>1</sub> wird durch Alter, Geschlecht, Größe und Rasse beeinflusst und sollte daher am besten in Prozent des Sollwertes ausgedrückt werden (GOLD 2002), (GOLD 2005), (GOLD 2010). Über die Normwerte liegt eine umfangreiche Literatur vor. Daher sollten die

Normwerte verwendet werden, die am ehesten auf die jeweilige Bevölkerung zutreffen.

Die relative Einsekundenkapazität ( $FEV_1/FVC$ ) ist das Gasvolumen, das innerhalb der ersten Sekunde einer maximalen willkürlichen Expiration ausgeatmet wird in Prozent der forcierten Vitalkapazität (nach Lorenz 2004). Laut GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) liegt der Normwert zwischen 70% und 80% (GOLD 2002), (GOLD 2005), (GOLD 2010). Ein Wert unter 70% zeigt eine Atemwegsobstruktion an und damit die Möglichkeit einer COPD.

### **1.4.3 Atemwegswiderstand und intrathorakales Gasvolumen**

Mit dem Verfahren der Ganzkörperplethysmographie lassen sich der Atemwegswiderstand und das intrathorakale Gasvolumen bestimmen (Lorenz 2004).

Der totale Atemwegswiderstand ( $R_{tot}$ ) ist proportional der Druckdifferenz zwischen Mund und Alveole (transthorakaler Druck), die einen Atemwegsfluss von 1 l/s erlaubt. Ein erhöhter Atemwegswiderstand findet sich bei Obstruktion der Atemwege.

Das intrathorakale Gasvolumen (ITGV) ist das Luftvolumen, das bei Atemruhelage in der Lunge verbleibt. Das intrathorakale Gasvolumen ist typischerweise bei Lungenüberblähung, wie es beim Lungenemphysem vorkommt, erhöht.

### **1.4.4 Mundverschlussdruck ( $P_{0,1}$ )**

Der Mundverschlussdruck ( $P_{0,1}$ ) wird 0,1 Sekunden nach Beginn einer normalen Inspiration gemessen (Lorenz 2004). Dabei verschließt sich ein Ventil („shutter“) zwischen Pneumotachograph und Mund des Probanden für 0,1 Sekunden. Der Unterdruck, der dadurch im Mund entsteht, ist definitionsgemäß der Mundverschlussdruck ( $P_{0,1}$ ) (Ulmer et al. 2001). Er entspricht dem Druck, der nach 100 ms für die Inspiration aufgebracht wird. Des Weiteren repräsentiert er die inspiratorische Druckentwicklung über den gesamten Atemzug (Lorenz 2004). Der

Mundverschlussdruck spiegelt die Funktion der gesamten Ventilationsmuskulatur (Zwerchfell, Interkostalmuskeln, zervikothorakale Muskeln) wieder.

Die Normwerte des Mundverschlussdrucks ( $P_{0,1}$ ) bei Ruheatmung sind 0,6 - 1,5 mmHg (0,08 - 0,2 kPa) (= 0,8 - 2,0 cmH<sub>2</sub>O) (Lorenz 2004). Erhöhte Werte zeigen eine vermehrte Atemanstrengung und Last der Atemmuskulatur an, beispielsweise bei bronchopulmonalen Erkrankungen. Bei Patienten mit COPD ist im Vergleich zu gesunden Probanden ein erhöhter  $P_{0,1}$  in Ruhe nachzuweisen (Montes de Oca & Celli 1998), (Marin et al. 1999). Criée und Laier-Groeneveld fanden heraus, dass der Mundverschlussdrucks  $P_{0,1}$  bei Ruheatmung signifikant zum Schweregrad der obstruktiven Lungenerkrankung korreliert (Criée & Laier-Groeneveld 1995). Chiang et al. wiesen bei hyperkapnischen Patienten mit COPD sogar signifikant höhere  $P_{0,1}$ -Werte bei Raumluft nach als bei eukapnischen Patienten mit COPD (Chiang et al. 2002).

Die Messung des  $P_{0,1}$  ist technisch einfach durchzuführen (Lorenz 2004). Ein entscheidender Vorteil ist, dass der Atemwegswiderstand und die Lungendehnbarkeit die Messung nicht beeinflussen. In der Praxis wird die  $P_{0,1}$ -Messung auch mit CO<sub>2</sub>-Rückatmung kombiniert (Näheres s. Kap. 1.6). Whitelaw und Derenne waren der Ansicht, dass bei Patienten mit COPD das Atemminutenvolumen (AMV) aufgrund des hohen Atemwegswiderstands falsch niedrig sei und daher der Mundverschlussdruck ( $P_{0,1}$ ) besser zur Beschreibung des Atemantriebes geeignet wäre, da er unabhängig von der Lungenmechanik ist (Whitelaw & Derenne 1993), (Whitelaw et al. 1975). Zu dieser Thematik wurden bereits einige Studien mit der Rückatmungsmethode nach Read (Read 1967) durchgeführt - mit unterschiedlichen Ergebnissen (s. Kap. 1.6).

## **1.5 Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)**

### **1.5.1 Definition, Epidemiologie, Klinik, Diagnostik und Therapie**

Die Erkrankung der COPD ausführlich darzustellen, würde den Rahmen der vorliegenden Arbeit sprengen. Daher werden in diesem und im folgenden Kapitel (Kap. 1.5 und Kap. 1.6) lediglich die für diese Arbeit relevanten Fakten beschrieben.

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease, abgekürzt: COPD) ist eine Erkrankung, die charakterisiert ist durch eine Atemwegsobstruktion, die nicht vollständig reversibel ist (GOLD 2005), (GOLD 2010). Die Atemwegsobstruktion ist typischerweise progredient. Sie ist assoziiert mit einer abnormen Entzündungsreaktion, die durch Partikel oder Gase ausgelöst und in erster Linie durch Zigarettenrauch verursacht wird.

Die COPD ist eine der weltweit führenden Todesursachen und wird dennoch vielfach unterschätzt (Versorgungsleitlinien 2011). Lag sie 1990 noch an sechster Stelle der häufigsten Todesursachen, so wird die COPD bis zum Jahr 2020 auf den dritten Platz vorrücken. Aktuell ist die COPD weltweit die fünfthäufigste, europaweit bereits schon die dritthäufigste Todesursache (Lungenärzte im Netz 2011). In Deutschland leiden etwa 8-12% der Bevölkerung an COPD. Die Krankheit ist damit häufiger als Asthma, Lungenentzündung und Lungenkrebs zusammengenommen. Bisher brach die Erkrankung häufig zwischen dem 40. und 55. Lebensjahr aus, wobei im Alter ab 50 Jahren die Erkrankungshäufigkeit deutlich zunahm und im siebten Lebensjahrzehnt ihren Höhepunkt erreichte. Allerdings beginnen heutzutage viele Jugendliche bereits sehr viel früher (mit 13,6 Jahren; Stand 2005) mit dem Rauchen, so dass COPD-Fälle künftig häufiger auch schon in jüngeren Jahren auftreten dürften.

Die Symptome einer COPD sind Husten, Auswurf und Dyspnoe bei Belastung (GOLD 2005), (GOLD 2010). Häufig kommt es zu Exazerbationen der Symptome. Die COPD betrifft nicht nur die Lunge, sondern hat auch signifikante extrapulmonale Effekte, die zum Schweregrad der Erkrankung beitragen können (Vogelmeier et al.



2007). Der körperliche Untersuchungsbefund ist bei fortgeschrittener Erkrankung gekennzeichnet durch Zeichen der Obstruktion mit verlängertem Expirium, Giemen, Pfeifen und Brummen wie auch eine Lungenüberblähung mit tief stehendem, wenig verschieblichem Zwerchfell und hypersonorem Klopfeschall. Des Weiteren kann es zu einem abgeschwächtem Atemgeräusch, leisen Herztönen, einem Faszthorax und einer zentralen Zyanose kommen.

Zur Diagnostik der COPD gehören neben Anamnese und körperlicher Untersuchung auch Lungenfunktionsdiagnostik, Reversibilitätstests, Blutgasanalyse, Röntgen-Thorax sowie kardiologische Diagnostik. Die Diagnose wird durch den Nachweis einer nicht vollständig reversiblen Atemwegsobstruktion gesichert. Die typischen Veränderungen der Parameter von Lungenfunktion und Blutgasanalyse bei Patienten mit COPD sind in Kapitel 1.5.2 beschrieben. Die Klassifikation der COPD nach Schweregraden findet sich in Kapitel 1.5.3.

Die Therapie der COPD umfasst präventive Maßnahmen, Schulung, Physiotherapie, körperliches Training, Ernährungsberatung, apparative Therapieoptionen, medikamentöse Therapie, sowie bei ausgeprägtem Lungenemphysem operative Behandlungsmaßnahmen (Vogelmeier et al. 2007). Zur medikamentösen Behandlung werden je nach Stadium der COPD kurz- und/oder langwirksame Bronchodilatoren (Anticholinergika,  $\beta_2$ -Sympathomimetika, Methylxanthine), inhalative und orale Glukokortikoide, Kombinationspräparate sowie Sauerstofflangzeittherapie eingesetzt.

### **1.5.2 Lungenfunktion und Blutgasanalyse bei Patienten mit COPD**

Die COPD zählt zu den obstruktiven Ventilationsstörungen. Typischerweise sind folgende Lungenfunktionsparameter bei einer obstruktiven Ventilationsstörung verändert (Lorenz 2004):

- Absolute Einsekundenkapazität ( $FEV_1$ ) und relative Einsekundenkapazität ( $FEV_1/FVC$ ) sind vermindert
- Vitalkapazität (VC) ist normal, bei stärkerer Obstruktion vermindert
- Totalkapazität (TLC), totaler Atemwegswiderstand ( $R_{tot}$ ) und intrathorakales Gasvolumen (ITGV) sind erhöht

Je stärker die Obstruktion wird, desto niedriger werden die Parameter  $FEV_1$ ,  $FEV_1/FVC$  und FVC. Ist es im Rahmen einer obstruktiven Ventilationsstörung zum Lungenemphysem gekommen, zeigt ein erhöhtes intrathorakales Gasvolumen (ITGV) stets das Ausmaß der Lungenüberblähung an.

Der normale arterielle  $PCO_2$  liegt zwischen 36 und 44 mmHg (Lorenz 2004). Mit zunehmender COPD kommt es zu einer Hypoxämie und/oder Hyperkapnie; es sinkt also der  $PO_2$  beziehungsweise es steigt der  $PCO_2$  im Blut. Liegt eine isolierte Hypoxämie vor, spricht man von einer respiratorischen Partialinsuffizienz, bei gleichzeitiger Hypoxämie und Hyperkapnie von einer respiratorischen Globalinsuffizienz. Die Bicarbonatkonzentration im Blut steigt in Folge eines erhöhten  $PCO_2$ -Wertes an.

### **1.5.3 Klassifikation der COPD nach Schweregraden**

Je nach mittels Spirometrie gemessener Einschränkung der Lungenfunktion wird die COPD in verschiedene Schweregrade eingeteilt (Versorgungsleitlinien 2011). In der vorliegenden Studie wurde die Klassifikation der COPD gemäß dem Pocket Guide nach GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) vorgenommen (GOLD 2005) (s. Tabelle 1).

**Tabelle 1: Klassifikation der COPD nach Schweregraden.**  
**Die Einteilung der COPD erfolgte in der vorliegenden Studie gemäß dem Pocket Guide nach GOLD (GOLD 2005).**

| Stadium   | Bezeichnung                        | FEV <sub>1</sub> [% des Sollwerts]                         | FEV <sub>1</sub> /FVC [%]     |
|-----------|------------------------------------|--|-------------------------------|
| Stadium 0 | Gefährdete Personen (Risikogruppe) | Keine Funktions-einschränkung                              | Keine Funktions-einschränkung |
| Stadium 1 | Milde COPD                         | ≥ 80   | < 70                          |
| Stadium 2 | Moderate COPD                      | ≥ 50 bis < 80  | < 70                          |
| Stadium 3 | Schwere COPD                       | ≥ 30 bis < 50  | < 70                          |
| Stadium 4 | Sehr schwere COPD                  | < 30 oder < 50 und chronisch respiratorische Insuffizienz* | < 70                          |

\*Respiratorische Insuffizienz ist definiert als eine PaO<sub>2</sub> < 8,0 kPa (60 mmHg) mit oder ohne PaCO<sub>2</sub> > 6,7 kPa (50 mmHg) unter Luftatmung (Meeresspiegel)

Tabelle 1 zeigt die Klassifikation der COPD nach Schweregraden. Für den Begriff „keine Funktionseinschränkung“ bei Stadium 0 (Risikogruppe) wurde in der vorliegenden Studie die Definition nach Kroegel et al. verwendet (Kroegel et al. 2003). Demnach wurde keine Funktionseinschränkung angenommen, wenn die FEV<sub>1</sub> ≥ 80% des Sollwertes und die FEV<sub>1</sub>/FVC > 70% lag.

Der PaO<sub>2</sub> und der PaCO<sub>2</sub> wurde in der vorliegenden Studie aus arterialisiertem Kapillarblut des Ohrläppchens der Patienten bestimmt.

### **1.6 Hyperkapnische Atemantwort bei Patienten mit COPD**

In mehreren Studien wurde bereits mit der Rückatmungsmethode nach Read (Read 1967) bei Patienten mit COPD eine signifikant geringere hyperkapnische Atemantwort ( $\Delta AMV/\Delta P_{ETCO_2}$ ) im Vergleich zu gesunden Probanden gemessen (Zackon et al. 1976), (Patakas et al. 1978), (Criée & Laier-Groeneveld 1995), (Jones et al. 1995), (Montes de Oca & Celli 1998), (Marin et al. 1999).

Whitelaw und Derenne waren der Ansicht, dass bei Patienten mit COPD das Atemminutenvolumen (AMV) aufgrund des hohen Atemwegswiderstands falsch niedrig sei und daher der Mundverschlussdruck ( $P_{0.1}$ ) besser zur Beschreibung des Atemantriebes geeignet wäre, da er unabhängig von der Lungenmechanik ist (Whitelaw & Derenne 1993), (Whitelaw et al. 1975). Zu dieser Thematik finden sich in der Literatur unterschiedliche Aussagen:

Es gibt Studien, bei denen Patienten mit COPD sowohl eine signifikant geringere hyperkapnische Atemantwort - gemessen als  $\Delta AMV/\Delta P_{ETCO_2}$  - als auch eine signifikant geringere hyperkapnische Atemantwort - gemessen als  $\Delta P_{0.1}/\Delta P_{ETCO_2}$  - im Vergleich zu gesunden Probanden aufweisen (Patakas et al. 1978), (Criée & Laier-Groeneveld 1995). In der Studie von Criée und Laier-Groeneveld wurden dabei nur hyperkapnische Patienten mit COPD (mittlerer  $PCO_2 \pm 1$  SD:  $49,2 \pm 4,9$  mmHg) im Vergleich zu gesunden Probanden untersucht (Criée & Laier-Groeneveld 1995). Des Weiteren behaupteten Criée und Laier-Groeneveld, dass bei hyperkapnischen Patienten mit COPD grundsätzlich keine Atemantriebsstörung vorläge. Sie zeigten, dass bei diesen Patienten eine verminderte Ventilation und eine Hyperkapnie in Kauf genommen werden muss um ein muskuläres Versagen der Atemmuskulatur zu vermeiden.

In anderen Studien wurde bei Patienten mit COPD zwar eine signifikant geringere hyperkapnische Atemantwort - gemessen als  $\Delta AMV/\Delta P_{ETCO_2}$  - im Vergleich zu gesunden Probanden gemessen; ein Unterschied zwischen der hyperkapnischen

Atemantwort - gemessen als  $\Delta P_{0,1}/\Delta P_{ETCO_2}$  - wurde jedoch nicht gefunden (Jones et al. 1995), (Montes de Oca & Celli 1998), (Marin et al. 1999). Diese Autoren teilten die Patienten mit COPD unterschiedlich ein: Jones et al. untersuchten Patienten mit COPD (definiert als  $FEV_1 < 80\%$ ) im Vergleich zu gesunden Probanden (Jones et al. 1995). Dabei war die hyperkapnische Atemantwort - gemessen als  $\Delta AMV/\Delta P_{ETCO_2}$  - bei den Patienten im Vergleich zu den gesunden Probanden signifikant geringer. Die hyperkapnische Atemantwort - gemessen als  $\Delta P_{0,1}/\Delta P_{ETCO_2}$  - hingegen zeigte keine Unterschiede zwischen den Patienten (Mittelwert  $\pm$  SD:  $0,30 \pm 0,21$  cmH<sub>2</sub>O/mmHg) und den gesunden Probanden (Mittelwert  $\pm$  SD:  $0,42 \pm 0,16$  cmH<sub>2</sub>O/mmHg). Montes de Oca und Celli untersuchten neben den gesunden Probanden eukapnische ( $PaCO_2 < 44$  mmHg) und hyperkapnische ( $PaCO_2 > 45$  mmHg) Patienten mit COPD (Montes de Oca & Celli 1998). Dabei zeigte die hyperkapnische Atemantwort ( $\Delta AMV/\Delta P_{ETCO_2}$ ) jeweils signifikant geringere Werte zwischen den gesunden Probanden, den eu- sowie den hyperkapnischen Patienten mit COPD. Die hyperkapnische Atemantwort - gemessen als  $\Delta P_{0,1}/\Delta P_{ETCO_2}$  - hingegen zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen. In der Studie von Marin et al. wurden nur Patienten mit schwerer COPD (definiert als  $FEV_1 < 50\%$ ) im Vergleich zu gesunden Probanden untersucht (Marin et al. 1999). Auch dort war die hyperkapnische Atemantwort ( $\Delta AMV/\Delta P_{ETCO_2}$ ) bei den Patienten mit schwerer COPD im Vergleich zu den gesunden Probanden signifikant geringer. Die hyperkapnische Atemantwort - gemessen als  $\Delta P_{0,1}/\Delta P_{ETCO_2}$  - hingegen zeigte auch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den gesunden Probanden und den Patienten mit schwerer COPD.

Bislang gibt es keine Studien darüber, wie sich die hyperkapnische Atemantwort - gemessen als  $\Delta AMV/\Delta P_{ETCO_2}$  und  $\Delta P_{0,1}/\Delta P_{ETCO_2}$  - bei den unterschiedlichen Schweregraden der COPD nach GOLD (s. Tabelle 1) verhält.

Zu Korrelationen der hyperkapnischen Atemantwort ( $\Delta AMV/\Delta P_{ETCO_2}$ ) mit Parametern von Lungenfunktion und Blutgasanalyse bei Patienten mit COPD finden sich in der Literatur folgende Angaben: Jones et al. zeigten, dass bei Patienten mit

COPD (definiert als  $FEV_1 < 80\%$ ) die HCVR signifikant positiv mit der  $FEV_1$  korreliert ( $r = 0,59$ ,  $p < 0,001$ ) (Jones et al. 1995). Patakas et al. konnten bei Patienten mit COPD eine signifikante negative Korrelation der hyperkapnischen Atemantwort mit dem Bicarbonat im Blut nachweisen ( $r = -0,670$ ,  $p < 0,001$ ), jedoch keine Korrelation mit  $PCO_2$  (Patakas et al. 1978). In einer Studie von Marin et al. zeigte die hyperkapnische Atemantwort ( $\Delta AMV / \Delta P_{ETCO_2}$ ) bei Patienten mit schwerer COPD (definiert als  $FEV_1 < 50\%$ ) signifikante positive Korrelationen mit  $FEV_1$  ( $r = 0,62$ ,  $p = 0,0006$ ) und FVC ( $r = 0,62$ ,  $p = 0,0008$ ) sowie eine signifikante negative Korrelation mit  $PaCO_2$  ( $r = -0,61$ ,  $p = 0,0009$ ) (Marin et al. 1999).

Das Atemminutenvolumen (AMV) ist das Produkt aus der Atemfrequenz (AF) und dem Atemzugvolumen (AZV) ( $AMV = AF \times AZV$ ) (s. Kap. 1.4.1). Eine Einschränkung des AZV unter der hyperkapnischen Atemantworttestung würde auf eine krankheitsbedingte mechanische Beeinträchtigung der Atemwege hindeuten. In der gängigen Literatur gibt es bisher keine Angaben darüber, ob Patienten mit COPD unter der Rückatmungsmethode nach Read (Read 1967) eher mit einer Atemfrequenzänderung ( $Atemfrequenzänderung / \Delta P_{ETCO_2}$ ) oder einer Atemzugvolumenänderung ( $Atemzugvolumenänderung / \Delta P_{ETCO_2}$ ) reagieren und welche Korrelationen es dabei mit den Parametern der Lungenfunktion gibt.

## 2. Fragestellung und Ziele

Die chronisch obstruktive Atemwegserkrankung (COPD) ist eine sehr häufige Erkrankung der Atemwege und geht mit typischen Veränderungen der Parameter von Lungenfunktion und Blutgasanalyse einher. Bereits in einigen Studien wurde bei Patienten mit COPD die hyperkapnische Atemantwort - gemessen als  $\Delta AMV/\Delta P_{ETCO_2}$  und  $\Delta P_{0,1}/\Delta P_{ETCO_2}$  - mit der Rückatmungsmethode nach Read (Read 1967) untersucht. Dabei zeigte sich bei Patienten mit COPD eine signifikant geringere hyperkapnische Atemantwort ( $\Delta AMV/\Delta P_{ETCO_2}$ ) im Vergleich zu gesunden Probanden (Zackon et al. 1976), (Patakas et al. 1978), (Criée & Laier-Groeneveld 1995), (Jones et al. 1995), (Montes de Oca & Celli 1998), (Marin et al. 1999). In machen Studien war auch die hyperkapnische Atemantwort - gemessen als  $\Delta P_{0,1}/\Delta P_{ETCO_2}$  - signifikant geringer (Patakas et al. 1978), (Criée & Laier-Groeneveld 1995), in anderen Studien hingegen zeigten sich dabei keine Unterschiede zwischen Patienten mit COPD und gesunden Probanden (Jones et al. 1995), (Montes de Oca & Celli 1998), (Marin et al. 1999).

Bislang gibt es keine Studien darüber, wie sich die hyperkapnische Atemantwort - gemessen als  $\Delta AMV/\Delta P_{ETCO_2}$  und  $\Delta P_{0,1}/\Delta P_{ETCO_2}$  - bei den unterschiedlichen Schweregraden der COPD nach GOLD (s. Tabelle 1) verhält.

Zu Korrelationen der hyperkapnischen Atemantwort ( $\Delta AMV/\Delta P_{ETCO_2}$ ) mit Parametern von Lungenfunktion und Blutgasanalyse bei Patienten mit COPD finden sich in der Literatur folgende Angaben: Jones et al. zeigten, dass bei Patienten mit COPD (definiert als  $FEV_1 < 80\%$ ) die HCVR signifikant positiv mit der  $FEV_1$  korreliert (Jones et al. 1995). Patakas et al. konnten bei Patienten mit COPD eine signifikante negative Korrelation der hyperkapnischen Atemantwort mit dem Bicarbonat im Blut nachweisen, jedoch keine Korrelation mit  $PCO_2$  (Patakas et al. 1978). In einer Studie von Marin et al. zeigte die hyperkapnische Atemantwort ( $\Delta AMV/\Delta P_{ETCO_2}$ ) bei Patienten mit schwerer COPD (definiert als  $FEV_1 < 50\%$ )

signifikante positive Korrelationen mit  $FEV_1$  und FVC sowie eine signifikante negative Korrelation mit  $PaCO_2$  (Marin et al. 1999).

Das Atemminutenvolumen (AMV) ist das Produkt aus der Atemfrequenz (AF) und dem Atemzugvolumen (AZV) ( $AMV = AF \times AZV$ ). Eine Einschränkung des AZV unter der hyperkapnischen Atemantworttestung würde auf eine krankheitsbedingte mechanische Beeinträchtigung der Atemwege hindeuten. In der gängigen Literatur gibt es bisher keine Angaben darüber, ob Patienten mit COPD unter der Rückatmungsmethode nach Read (Read 1967) eher mit einer Atemfrequenzänderung (Atemfrequenzänderung /  $\Delta P_{ETCO_2}$ ) oder einer Atemzugvolumenänderung (Atemzugvolumenänderung /  $\Delta P_{ETCO_2}$ ) reagieren und welche Korrelationen es dabei mit den Parametern der Lungenfunktion gibt.

Ziel dieser Studie ist es folgende Fragen zu klären:

- 1) Wie verhält sich die hyperkapnische Atemantwort - gemessen als  $\Delta AMV / \Delta P_{ETCO_2}$  - bei den unterschiedlichen Schweregraden der COPD nach GOLD?
- 2) Wie verhält sich die hyperkapnische Atemantwort - gemessen als  $\Delta P_{0.1} / \Delta P_{ETCO_2}$  - bei den unterschiedlichen Schweregraden der COPD nach GOLD?
- 3) Welche Korrelationen der hyperkapnischen Atemantwort ( $\Delta AMV / \Delta P_{ETCO_2}$ ) gibt es mit den Parametern von Lungenfunktion und Blutgasanalyse der jeweiligen Patienten?
- 4) Reagieren die Patienten mit COPD unter der hyperkapnischen Atemantworttestung eher mit einer Atemfrequenzänderung (Atemfrequenzänderung /  $\Delta P_{ETCO_2}$ ) oder einer Atemzugvolumenänderung (Atemzugvolumenänderung /  $\Delta P_{ETCO_2}$ )? Welche Korrelationen gibt es dabei mit den Parametern der Lungenfunktion der Patienten?



### **3. Methode**

#### ***3.1 Hyperkapnische Atemantworttestung mittels der von Read bzw. Whitelaw beschriebenen Methode***

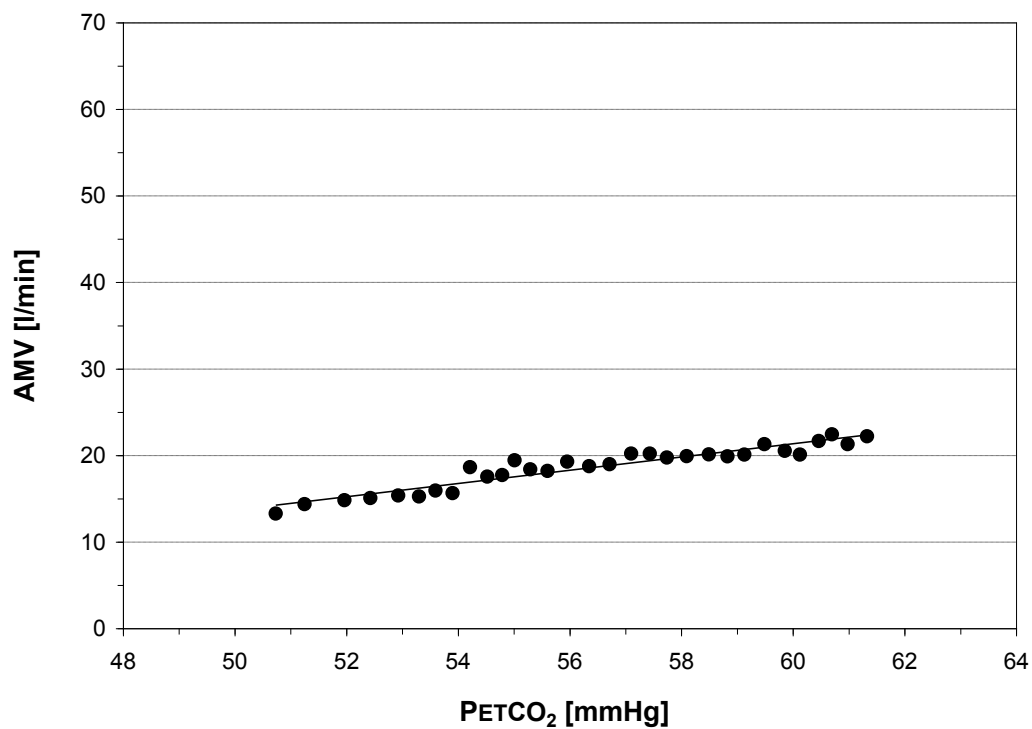
##### ***Read-Test***

In der vorliegenden Studie wurde die Rückatmungsmethode nach Read verwendet (Read 1967). Sie wurde 1967 erstmalig von Read beschrieben und ist heute die international gebräuchliche Methode zur Messung der hyperkapnischen Atemantwort. Zeitgleich zu der vorliegenden Studie wurde diese Methode (s. Kap. 3.1) in unserer Klinik mit dem gleichen Versuchsaufbau (s. Kap. 3.2), der gleichen Versuchsdurchführung (s. Kap. 3.4) und Datenauswertung (s. Kap. 3.5) in der Studie von Schulze Lohoff angewandt (Schulze Lohoff 2010); allerdings jeweils ohne die  $P_{0.1}$ -Messung (s.u.).

Das Prinzip des Read-Tests besteht darin, dass der Patient aus einem kleinvolumigen Beutel (ca. 4 bis 6 Liter) ein Gasgemisch aus 50%  $O_2$ , 7%  $CO_2$  und 43% Stickstoff rückatmet (Read 1967). Der hohe Anteil von  $O_2$  sorgt dafür, dass während des gesamten Tests ein hyperoxisches Gasgemisch besteht, sodass der hyperkapnische Atemantrieb ohne Hypoxieeinfluss isoliert betrachtet werden kann. Der Patient beginnt den Test mit einer tiefen Inspiration und anschließend mit ein paar tiefen Atemzügen, damit es zu einem vollständigen Ausgleich der Gaskonzentrationen der Alveolarluft und der Luft des Rückatmungsbeutels kommt. Innerhalb weniger Sekunden stellt sich ein Gleichgewicht zwischen alveolärem, end-expiratorischem, gemischt-venösem und arteriellem  $PCO_2$  sowie dem  $PCO_2$  am zentralen Chemorezeptor her. Der in der Atemluft gemessene end-expiratorische  $CO_2$ -Partialdruck ( $PETCO_2$ ) gibt einen direkten Rückschluss auf den zentralen  $PCO_2$ , welcher letztlich den Haupt-Atemstimulus für die hyperkapnische Atemantwort darstellt.

Der  $PETCO_2$  und somit auch der  $PCO_2$  in allen o.g. Körperkompartimenten steigen während des gesamten Tests kontinuierlich linear an und hängen von der körpereigenen  $CO_2$ -Produktion des Patienten ab. Durch einen zügigen Anstieg des  $PETCO_2$  bietet dieses Verfahren eine schnelle Versuchsdurchführung von nur etwa 3-5 Minuten Dauer.

Beim klassischen Read-Test wird die Änderung des Atemminutenvolumens in Abhängigkeit von der Änderung des  $PETCO_2$  gemessen, welche beim Gesunden einen linearen Verlauf aufweist. In der folgenden Abbildung ist die typische graphische Darstellung der hyperkapnischen Atemantwort - gemessen als  $\Delta AMV / \Delta PETCO_2$  - dargestellt.



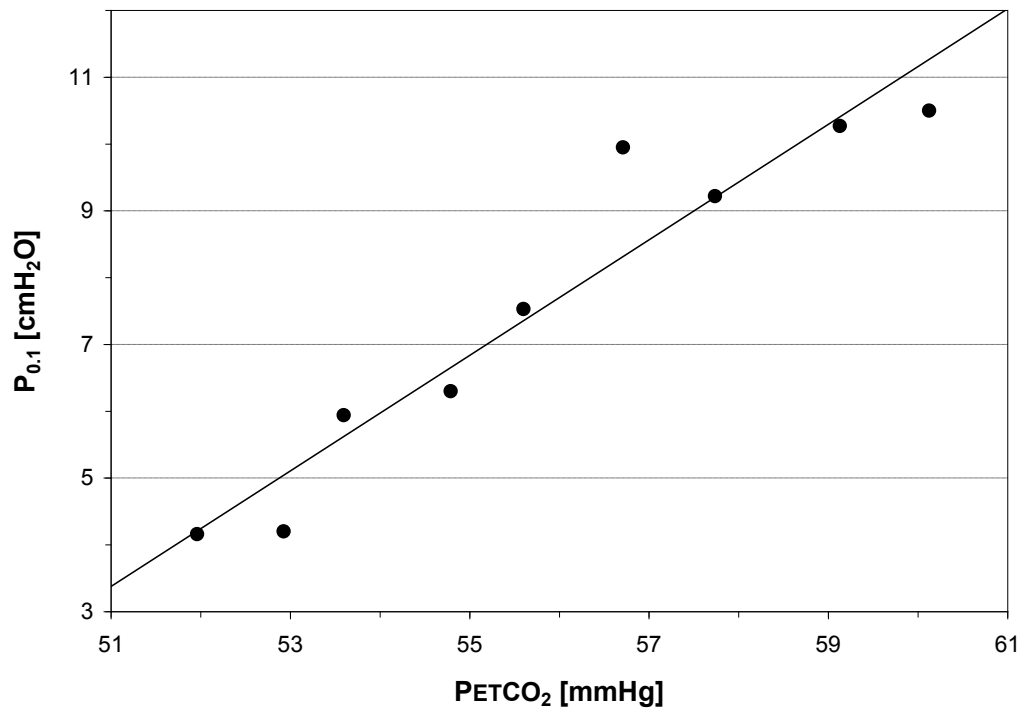
**Abb. 4: Graphische Darstellung der hyperkapnischen Atemantwort - gemessen als  $\Delta AMV / \Delta PETCO_2$  - am Beispiel eines 76-jährigen männlichen Patienten. Das Atemminutenvolumen (AMV) ist in Abhängigkeit vom end-expiratorischen  $CO_2$ -Partialdruck ( $PETCO_2$ ) aufgetragen. Es zeigt sich ein linearer Zusammenhang. Die Steigung der Regressionsgeraden entspricht der hyperkapnischen Atemantwort (HCVR). In diesem Fall beträgt sie 0,77 l/min/mmHg.**

In unserer Versuchsdurchführung wird zusätzlich ein  $P_{0,1}$ -Messgerät vor das System geschaltet - im Sinne der von Whitelaw et al. beschriebenen Methode (Whitelaw et al. 1975) (s. folgender Abschnitt).

### ***$P_{0,1}$ -Messung***

Die Methode der  $P_{0,1}$ -Messung unter Rückatmung wurde von Whitelaw et al. näher beschrieben (Whitelaw et al. 1975). Unter der Rückatmungsmethode nach Read (Read 1967) wird hier der Mundverschlussdruck ( $P_{0,1}$ ) gemessen. In der vorliegenden Studie geschieht dies folgendermaßen: In unregelmäßigen Abständen, bei etwa jedem zweiten bis achtem Atemzug, schließt sich eine Klappe im  $P_{0,1}$ -Messgerät. Diese Klappe verschließt sich immer erst nach vollständiger Beendigung der Expiration und exakt 100 ms nach Beginn der Inspiration. Der negative Druck, der 100 ms (0,1 Sekunden) nach Beginn der Inspiration gegen das verschlossene Ventil vom Patienten aufgebaut wird, wird als Mundverschlussdruck ( $P_{0,1}$ ) gemessen. Danach wird das Ventil sofort wieder geöffnet, sodass die Atmung unbeeinflusst bleibt und dies für den Patienten fast unbemerkt abläuft.

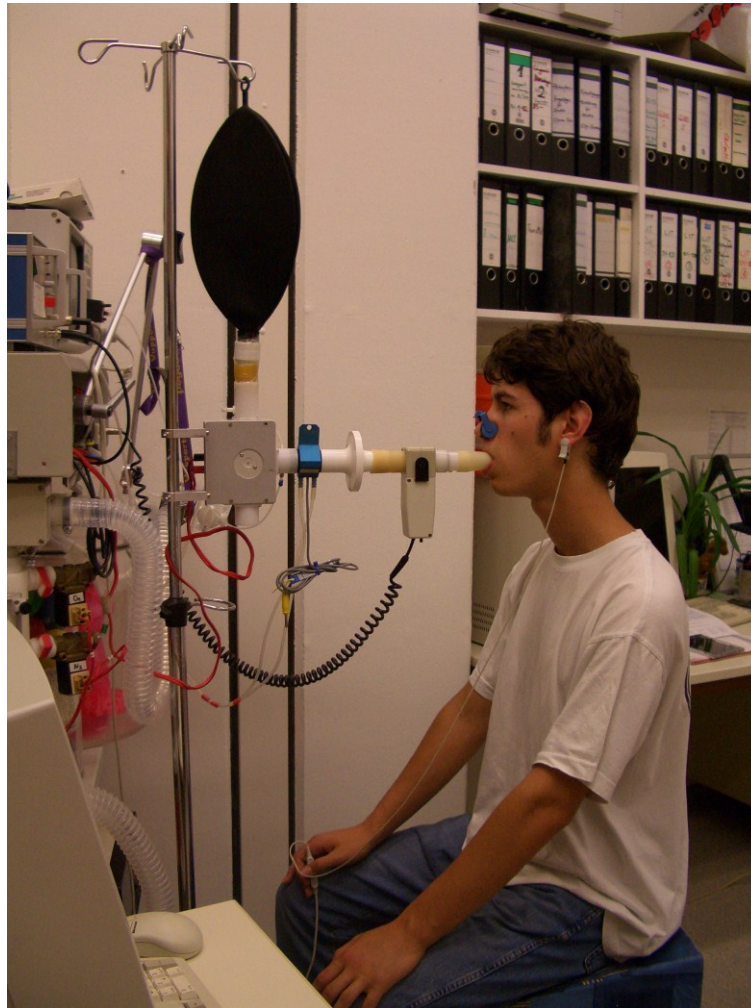
Während der Rückatmung steigt der  $P_{0,1}$  mit zunehmendem  $PETCO_2$  an. Trägt man die Änderung des  $P_{0,1}$  in Abhängigkeit von der Änderung des  $PETCO_2$  auf, so weist dies üblicherweise einen linearen Verlauf auf (s. Abb. 5).



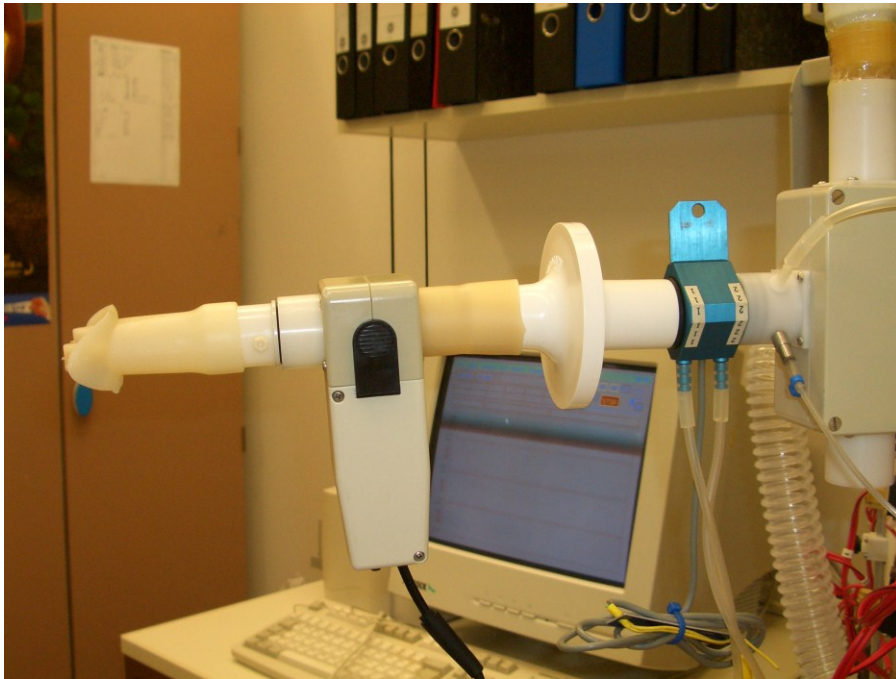
**Abb. 5: Graphische Darstellung der hyperkapnischen Atemantwort - gemessen als  $\Delta P_{0.1}/\Delta P_{ETCO_2}$  - am Beispiel eines 76-jährigen männlichen Patienten. Der Mundverschlussdruck ( $P_{0.1}$ ) ist in Abhängigkeit vom end-expiratorischen CO<sub>2</sub>-Partialdrucks ( $P_{ETCO_2}$ ) aufgetragen. Es zeigt sich ein linearer Zusammenhang. Die Steigung der Regressionsgeraden entspricht der hyperkapnischen Atemantwort (HCVR). In diesem Fall beträgt sie 0,86 cmH<sub>2</sub>O/mmHg.**

### **3.2 Versuchsaufbau**

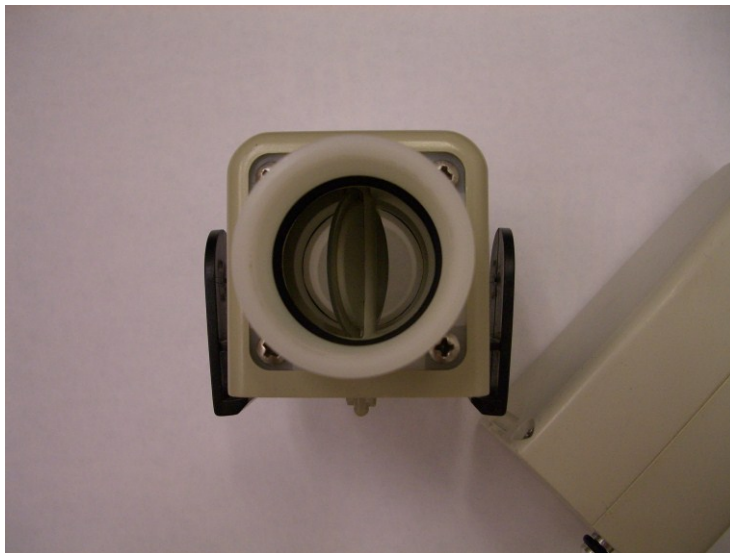
In der folgenden Abbildung ist der verwendete Versuchsaufbau des Rückatmungstests - im Sinne der von Read (Read 1967) bzw. Whitelaw et al. (Whitelaw et al. 1975) beschriebenen Methode - zu sehen:



**Abb. 6: Versuchsaufbau des Rückatmungstests.**  
Der Proband ist über das Mundstück mit dem System verbunden. Das Mundstück ist über mehrere Komponenten mit dem Rückatmungsbeutel verbunden (siehe Abb. 7). Weiterhin sind das am Ohr befestigte Pulsoximeter sowie die Nasenklammer zu erkennen.



**Abb. 7: Einzelne Komponenten des Versuchsaufbaus.**  
Der Patient ist über das Mundstück (links) mit dem System verbunden. Anschließend folgen das  $P_{0.1}$ -Messgerät, der Filter, dann der Pneumotachograph und schließlich das T-Ventil, das die Verbindung zum Rückatmungsbeutel herstellt.



**Abb. 8:  $P_{0.1}$ -Messgerät.**  
In der Mitte ist eine bewegliche Klappe zu erkennen, die sich in unregelmäßigen Abständen am Anfang einer beliebigen Inspiration verschließt. Dadurch wird der Mundverschlussdruck 100 ms nach Beginn der Inspiration ( $P_{0.1}$ ) ermittelt.

Der Patient atmet in ein Mundstück, welches über ein  $P_{0,1}$ -Messgerät, einen bakteriendichten Filter, einen Pneumotachographen und ein T-Ventil mit dem Rückatmungsbeutel verbunden ist. Das Ganze stellt somit ein geschlossenes System dar. Um den Beutel zu befüllen, ist über ein Ventil eine Gasflasche angeschlossen, welche ein fertiges Gasgemisch aus 7%  $\text{CO}_2$ , 50%  $\text{O}_2$  und 43% Stickstoff enthält.

### ***Rückatmungsbeutel***

Verwendet wurde ein elastischer Beutel der Firma Rüsch mit einem Fassungsvermögen von 6 Litern.

### ***T-Ventil***

Im T-Ventil befindet sich ein Klappmechanismus. Dieser ermöglicht es zu Beginn und Ende der Messung die Atmung von Raumluft auf Rückatmungsbeutel umzuschalten und umgekehrt. Darüber hinaus befinden sich im T-Ventil die Anschlussstellen für zwei kleine Schläuche, über die  $\text{CO}_2$  und  $\text{O}_2$  in der Atemluft registriert werden können.

### ***Pneumotachograph***

Über den Pneumotachograph (Typ: A. Fleisch) wird der Luftfluss (Flow) sowie die Dauer der In- und Expiration gemessen. Dies geschieht durch die Messung der Druckdifferenz, die bei jedem Atemzug vor und hinter dem Pneumotachographen entsteht. Die Druckdifferenz kann in den Luftfluss umgerechnet werden. Hieraus können zunächst Atemzugvolumen und Atemfrequenz und daraus schließlich das Atemminutenvolumen berechnet werden.

### ***Filter***

Um eine keimarme Trennung des Patientenmundstücks vom übrigen System zu gewährleisten, wird während der Messung ein Einweg-Filter (Typ: Pall, Pro-tec) zwischengeschaltet.

### ***$P_{0,1}$ -Messgerät***

Es wurde ein  $P_{0,1}$ -Messgerät von der Firma Jaeger verwendet.

### ***Atemgasmonitor Capnomac Ultima***

Die Bestimmung von CO<sub>2</sub>, O<sub>2</sub> und SaO<sub>2</sub> erfolgt über den Multiparameter-Atemgasmonitor der Firma Datex Engstrom Typ Ultima. Dieses Gerät saugt kontinuierlich über einen Probenschlauch eine Gasprobe von 200 ml/min in eine Messkammer. Anschließend wird diese Gasprobe dem System wieder zugeführt. In der Messkammer erfolgen die CO<sub>2</sub>-Messung mittels Infrarot-Absorptionstechnik und die O<sub>2</sub>-Messung mittels eines schnellen paramagnetischen Sauerstoffsensors. Die kapilläre Sauerstoffsättigung und die Pulsfrequenz ermittelt das Gerät über ein Ohr-Pulsoximeter, welches am Ohrfläppchen des Patienten angebracht wird. Diese Messung gefolgt über Lichtabsorptionstechnik bei zwei verschiedenen Wellenlängen. Rotes und infrarotes Licht (600nm und 910nm) wird von der Emitterseite des Sensors ausgesendet und teilweise durch das Gewebe absorbiert. Ein Detektor, der sich auf der gegenüberliegenden Seite befindet, nimmt das durchgelassene Licht auf. Aus dem durchgelassenen Licht, d.h. aus dem nicht durch das arterielle Blut absorbierten Anteil, wird der Sättigungsgrad ermittelt.

### ***Geräte-Software (ATAM)***

Zur Erfassung und Speicherung der Messdaten wird das Programm ATAM verwendet. Auf dem Bildschirm werden mit Hilfe dieses Programms während der Messung die zeitlichen Verläufe von Atemfluss und -volumen sowie die O<sub>2</sub>- und CO<sub>2</sub>-Gaskonzentration dargestellt. Die für jeden Atemzug gemessenen atem-physiologischen Parameter werden in einer Datenbank gespeichert. Davon wurden für die Auswertung folgende Messgrößen verwendet:

- Atemfrequenz (AF)
- Atemzugvolumen (AZV)
- Atemminutenvolumen (AMV)
- end-expiratorischer CO<sub>2</sub>-Partialdruck (PETCO<sub>2</sub>)
- Mundverschlussdruck (P<sub>0.1</sub>)

Zusätzlich wird zu jeder Messung eine Textausgabedatei angelegt, in der eine anonymisierte Kennung, Datum und Uhrzeit der Messung sowie ein Kommentar zum Messverlauf abgespeichert werden.



### **3.3 Patientenrekrutierung**

Nachdem die Studie von der Ethikkommission des Fachbereichs Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg genehmigt worden war, wurden die Patienten für die Messung der hyperkapnischen Atemantwort rekrutiert. Dabei handelte es sich um Patienten mit anamnestisch und lungenfunktionsanalytisch bekannter COPD aus den internistischen Stationen und Ambulanzen des Universitätsklinikums Marburg. Waren die Ein- und Ausschlusskriterien (s. Kap. 3.3.1 und 3.3.2) erfüllt, so wurden die Patienten umfassend über Ziel und Ablauf der geplanten Untersuchung informiert. Waren sie zur Teilnahme an der Studie bereit, so gaben sie ihr schriftliches Einverständnis ab. Bei allen Studienteilnehmern erfolgte vor der Messung der hyperkapnischen Atemantwort eine ausführliche Anamnese und Aktendurchsicht, bei der folgende Daten erhoben wurden:

- Geschlecht
- Alter
- Größe
- Gewicht
- Hauptdiagnose
- Medikation
- Vorerkrankungen
- Einschlusskriterien/Ausschlusskriterien (s. Kap. 3.3.1 und 3.3.2)
- Lungenfunktionsparameter (VC, FVC, FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC, R<sub>tot</sub>, ITGV, TLC)
- Blutgasanalyse (pH, PCO<sub>2</sub>, PO<sub>2</sub>, SaO<sub>2</sub>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>)
- Laborwerte (Erythrozyten gesamt, Hämoglobin, Hämatokrit)

#### **3.3.1 Einschlusskriterien**

Als Einschlusskriterien wurden festgelegt:

- Patienten mit COPD
- Klinisch stabiler Zustand (kreislaufstabil)
- ≥ 18 Jahre
- Uneingeschränkt einwilligungsfähig

### **3.3.2 Ausschlußkriterien**

Als Ausschlußkriterien wurden festgelegt:

- $\leq 18$  Jahre
- Beschränkt oder nicht einwilligungsfähig
- Bekanntes Malignom
- Alkohol- und/oder Drogenabusus
- HIV-Infektion, infektiöse Hepatitis
- Andere schwere Infektionskrankheit (z.B. Tbc, Pneumonie etc.)
- Schwere akute psychische Erkrankung (z.B. akute Psychose)
- Myokardinfarkt in den letzten 3 Monaten
- Schwangerschaft
- Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen Studie
- Akute Exazerbation der COPD
- Dyspnoe in Ruhe

### **3.4 Versuchsdurchführung**

Zunächst wird das Programm ATAM gestartet. Es wird eine neue Patientendatei angelegt, in der einige Daten des Patienten eingegeben werden. Der Patient wird noch einmal in den Ablauf der Untersuchung eingewiesen. Das Mundstück, welches durch einen verbreiterten Kunststoffrand gegen Entweichungen von Luft geschützt ist, wird so eingestellt, dass der Patient angenehm und aufrecht vor der Apparatur sitzt. Nun wird der Rückatmungsbeutel mit einem fertigen Gasgemisch aus 7% CO<sub>2</sub>, 50% O<sub>2</sub> und 43% Stickstoff befüllt. Daraufhin wird der Patient an die Apparatur angeschlossen: Er wird gebeten, das Mundstück mit den Lippen sicher zu umschließen. Die Nase des Patienten wird mittels Nasenklammer verschlossen und das Ohr-Pulsoximeter am Ohrläppchen angebracht.

Im T-Ventil der Apparatur (s. Kap. 3.2) befindet sich ein Ventil, das zunächst so eingestellt ist, dass der Patient Raumluft atmet. Dies entspricht der Ruheatmung des

Patienten und wird durch eine ca. einminütige so genannte Ruhe1-Phase aufgezeichnet. Das Ende dieser Phase wird vom Programm automatisch angezeigt und das Ventil schaltet von Raumlufatmung auf Beutelatmung um. Nun wird der Patient zu zwei tiefen Atemzügen aufgefordert - somit wird eine vollständige Durchmischung der im System vorhandenen Luft erreicht. Das Erreichen des Äquilibrium kann an den geringen Schwankungen der kontinuierlichen Messung des  $\text{PCO}_2$  in der Atemluft erkannt werden. Danach erfolgt die Atmung in den Rückatmungsbeutel und die Messung der eigentlichen hyperkapnischen Atemantwort beginnt, welche ca. 2 Minuten dauert. Der  $\text{PCO}_2$  im System steigt kontinuierlich an und die Ventilation nimmt zu. Bei einer Zunahme des  $\text{PCO}_2$  im System von ca. 10 mmHg bzw. auf Wunsch des Patienten, wird der Test beendet. Am Ende des Hyperkapnietests wird das Ventil dann per Mausklick wieder auf Raumlufat umgestellt und eine zweite kurze Ruhe2-Phase wird registriert, bevor der Patient wieder von der Apparatur gelöst wird.

Falls die Messung aufgrund von Artefakten oder vorzeitigem Abbruch beim ersten Test nicht verwertet werden konnte, erfolgt gegebenenfalls - nach einer ausreichenden Pause - ein zweiter Test.

### **3.5 Datenauswertung**

Die Messdaten werden automatisch in einer Datenbank gespeichert. Von dort aus werden sie in das Programm Origin importiert, wo nun die Auswertung und graphische Darstellung - wie im Folgenden beschrieben - vorgenommen wird:

Die Werte der Raumlufatemphasen Ruhe1 und Ruhe2 sowie Artefakte, wie die anfänglich erzeugten willkürlichen tiefen Atemzüge, werden gelöscht. Für jeden Patienten wird nun einerseits eine graphische Darstellung des AMV in Abhängigkeit vom  $\text{PETCO}_2$ , andererseits des  $\text{P}_{0.1}$  in Abhängigkeit vom  $\text{PETCO}_2$  erzeugt. Typischerweise zeigt sich ein nahezu linearer Zusammenhang zwischen den Variablen AMV und  $\text{PETCO}_2$ , so dass von Origin eine Regressionsgerade berechnet werden kann. Die Steigung dieser Geraden ( $\Delta\text{AMV}/\Delta\text{PETCO}_2$ ) spiegelt die gesuchte hyperkapnische

Atemantwort (HCVR) wieder (s Abb. 4). Auf die gleiche Art und Weise wird von Origin die Regressionsgerade für die beiden Variablen  $P_{0.1}$  und  $PETCO_2$  erstellt und die Steigung dieser Geraden ( $\Delta P_{0.1}/\Delta PETCO_2$ ) berechnet (s. Abb. 5). Zusätzlich wurde für jeden Patienten die Atemfrequenzänderung /  $\Delta PETCO_2$  und die Atemzugvolumenänderung /  $\Delta PETCO_2$  berechnet.

### **3.6 Statistik**

Zur Beschreibung des Untersuchungskollektives wurden Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimal- und Maximalwerte sowie Quartile bestimmt. Wenn die standardisierte Schiefe und Kurtosis einer Variablen im Bereich  $\pm 2$  lag, wurde von einer Normalverteilung ausgegangen. Bei Verletzung der Normalverteilungsannahme werden jeweils entsprechende nicht-parametrische Verfahren angewendet.

Die hyperkapnische Atemantwort wurde als Änderung des AMV bzw.  $P_{0.1}$  pro Zunahme des end-expiratorischer  $CO_2$ -Partialdruck ( $PETCO_2$ ), also  $\Delta AMV/\Delta PETCO_2$  [l/min/mmHg] bzw.  $\Delta P_{0.1}/\Delta PETCO_2$  [cmH<sub>2</sub>O/mmHg] gemessen und für die unterschiedlichen Schweregrade der COPD aufgetragen.

Des Weiteren wurden Korrelationen der Atemantwort ( $\Delta AMV/\Delta PETCO_2$ ) mit ausgewählten Parametern von Lungenfunktion und Blutgasanalyse der jeweiligen Patienten gebildet. Außerdem wurden Korrelationen der Atemfrequenz- und der Atemzugvolumenänderung unter zunehmender Hyperkapnie, also Atemfrequenzänderung /  $\Delta PETCO_2$  [1/min/mmHg] bzw. Atemzugvolumenänderung /  $\Delta PETCO_2$  [l/mmHg] mit ausgewählten Parametern der Lungenfunktion der Patienten gebildet. Die Korrelationen werden jeweils mit dem Bestimmtheitsmaß „ $r^2$ “ angegeben. Das Bestimmtheitsmaß „ $r^2$ “ ist das Quadrat des Korrelationskoeffizienten „ $r$ “ nach Pearson. Die Irrtumswahrscheinlichkeit ist als „ $p$ “ angegeben. Das Signifikanzniveau wurde hierbei auf 0,05 festgelegt.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Kollektivbeschreibung

Insgesamt wurden bei 36 Patienten mit COPD verwertbare Ergebnisse erzielt (12 Frauen und 24 Männer). Die Altersspanne dieser Patienten liegt zwischen 43 und 85 Jahren, der Median bei 69 Jahren.

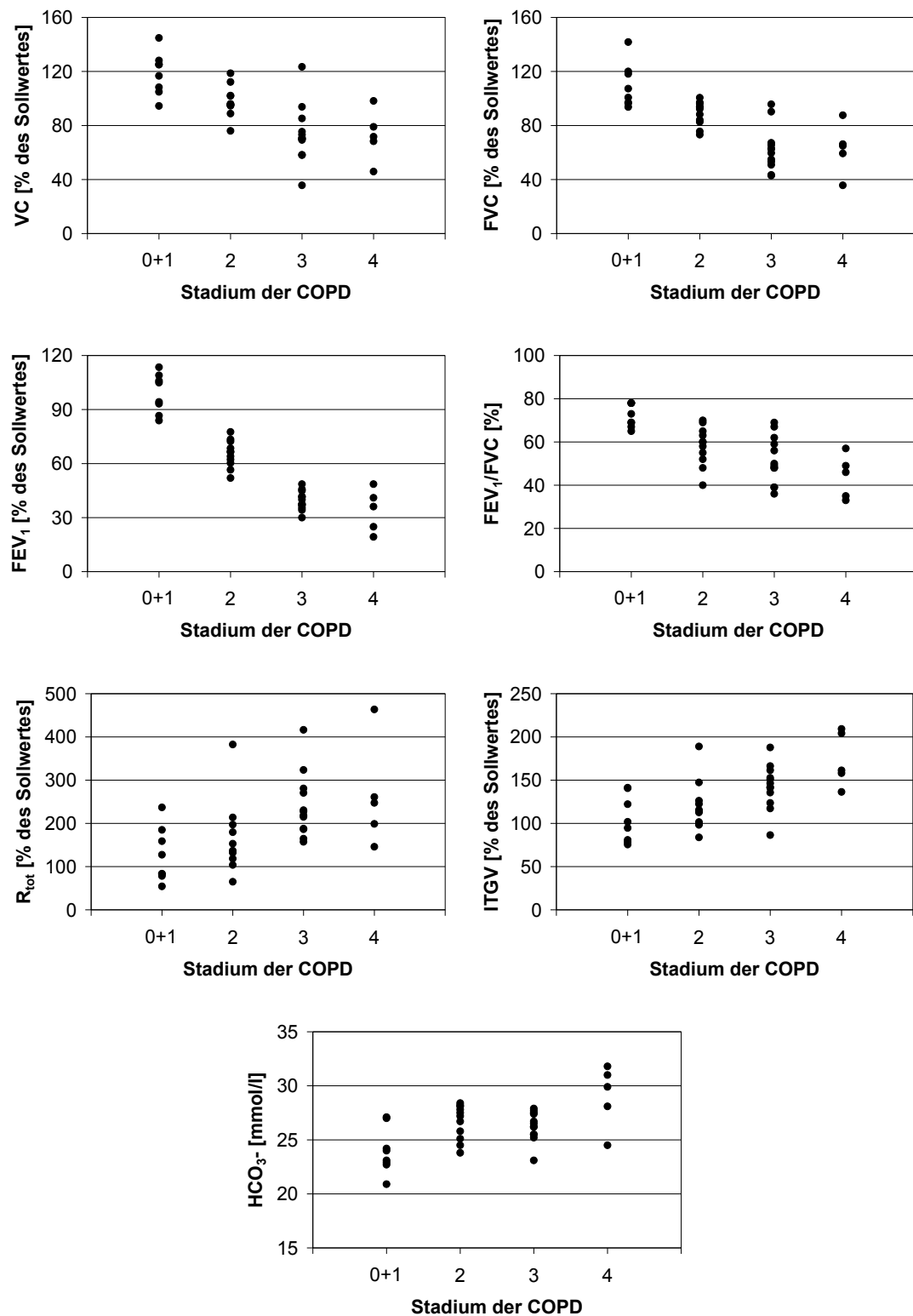
Die Patienten wurden in die verschiedenen Schweregrade der COPD nach GOLD (s. Tabelle 1) eingeteilt. Die folgende Tabelle (Tabelle 2) zeigt die Aufteilung der Patienten mit verwertbaren Messungen in die verschiedenen Schweregrade der COPD.

**Tabelle 2: Anzahl der Patienten pro Stadium der COPD.**

| Stadien der COPD | Anzahl der Patienten |
|------------------|----------------------|
| Stadium 0 + 1    | 8                    |
| Stadium 2        | 11                   |
| Stadium 3        | 12                   |
| Stadium 4        | 5                    |

Neun weitere Patienten mussten aufgrund fehlerhafter Messungen aus der Auswertung genommen werden (davon 2 Messungen, bei denen der  $P_{ETCO_2}$  für das Messsystem zu hoch war, 3 Messungen mit Artefakten wegen Undichtigkeiten im System sowie 4 Messungen mit defektem  $P_{0,1}$ -Messgerät. Nähere Erläuterungen s. Kap. 5.2.4).

Für jeden Patienten wurden Parameter von Lungenfunktion und Blutgasanalyse erfasst (s. Kap. 3.3). Ausgewählte Parameter von Lungenfunktion und Blutgasanalyse jedes einzelnen Patienten sind in Abhängigkeit von seinem jeweiligen Stadium der COPD in Abb. 9 dargestellt.



**Abb. 9: Parameter von Lungenfunktion und Blutgasanalyse jedes einzelnen Patienten in Abhängigkeit von seinem jeweiligen Stadium der COPD. Die Parameter von Lungenfunktion und Blutgasanalyse zeigen die typischen Veränderungen mit zunehmendem Schweregrad der COPD.**

Abb. 9 stellt die Parameter von Lungenfunktion und Blutgasanalyse jedes einzelnen Patienten in Abhängigkeit von seinem jeweiligen Stadium der COPD dar. In unserem Patientenkollektiv zeigen sich mit zunehmendem Schweregrad der COPD die typischen Veränderungen der Parameter von Lungenfunktion und Blutgasanalyse bei Patienten mit COPD (s. dazu auch Kap.1.5.2): Die Vitalkapazität (VC), die forcierte Vitalkapazität (FVC), die Einsekundenkapazität ( $FEV_1$ ) sowie die relative Einsekundenkapazität ( $FEV_1/FVC$ ) nehmen mit zunehmendem Stadium der COPD ab. Der Atemwegswiderstand ( $R_{tot}$ ), das intrathorakale Gasvolumen (ITGV) und die Bicarbonatkonzentration im Blut ( $HCO_3^-$ ) nehmen mit zunehmendem Stadium der COPD zu.

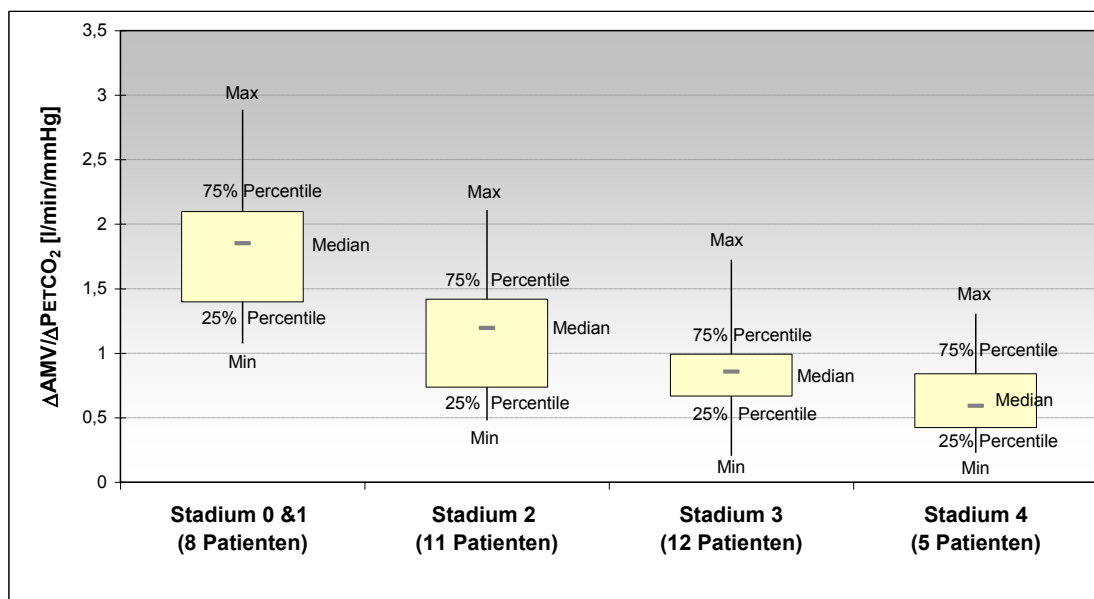
### ***Hyperkapnische Patienten mit COPD***

In unserer Studie gibt es vier hyperkapnische Patienten mit COPD (Hyperkapnie definiert als  $PaCO_2 > 45$  mmHg). Drei dieser hyperkapnischen Patienten haben eine ausgeprägte Hyperkapnie mit einem  $PaCO_2 > 48,5$  mmHg und befinden sich im Stadium 4 der COPD. Bei einem dieser Patienten im Stadium 4 der COPD ist die Blutgasanalyse unter Sauerstoffgabe durchgeführt worden; bei den anderen drei hyperkapnischen Patienten unter Raumluft.

Auf die Darstellung der  $PaCO_2$ -Werte jedes Patienten in Abb. 9 wurde bewusst verzichtet. Der Grund dafür ist, dass bei einigen Patienten die Blutgasanalyse unter Sauerstoff durchgeführt wurde und Sauerstoff bekanntermaßen einen Einfluss auf die  $PaCO_2$ -Werte haben kann. In der vorliegenden Studie wurden die im Rahmen des klinischen Aufenthaltes veranlassten Blutgasanalysen verwendet. Eine zusätzliche Blutgasanalyse hätte für die Patienten eine unverhältnismäßig weitere Belastung bedeutet. Daher bevorzugen wir in der vorliegenden Studie als stabileren Parameter die Bicarbonatkonzentration im Blut ( $HCO_3^-$ ): Die Bicarbonatkonzentration im Blut ( $HCO_3^-$ ) steigt in Folge eines erhöhten  $PCO_2$ -Wertes an und wird unter Sauerstoffgabe nicht beeinflusst.

#### 4.2 Die hyperkapnische Atemantwort - gemessen als $\Delta AMV/\Delta P_{ETCO_2}$ - in Abhängigkeit vom Stadium der COPD

Bei jedem Patienten wurde die hyperkapnische Atemantwort - gemessen als  $\Delta AMV/\Delta P_{ETCO_2}$  - bestimmt. Zusätzlich wurden die Patienten je nach Schweregrad der COPD in das entsprechende Stadium nach GOLD eingeteilt (s. Tabelle 1). Abb. 10 und Tabelle 3 zeigen die statistische Auswertung der hyperkapnischen Atemantwort ( $\Delta AMV/\Delta P_{ETCO_2}$ ) in Abhängigkeit vom Stadium der COPD. Dabei werden für jedes Stadium der COPD die Anzahl der Patienten sowie der jeweilige Median, 25%- und 75% Percentile, Minimal- und Maximalwerte der Steigungen der Atemantwortkurven angegeben. Stadium 0 und 1 sind zu einer Gruppe zusammengefasst.



**Abb. 10:** Die hyperkapnische Atemantwort - gemessen als  $\Delta AMV/\Delta P_{ETCO_2}$  - in Abhängigkeit vom Stadium der COPD (graphische Darstellung). Mit zunehmendem Schweregrad der COPD nimmt die hyperkapnische Atemantwort ab. Dies zeigt sich schon beim Übergang von Stadium 0/1 zu Stadium 2.

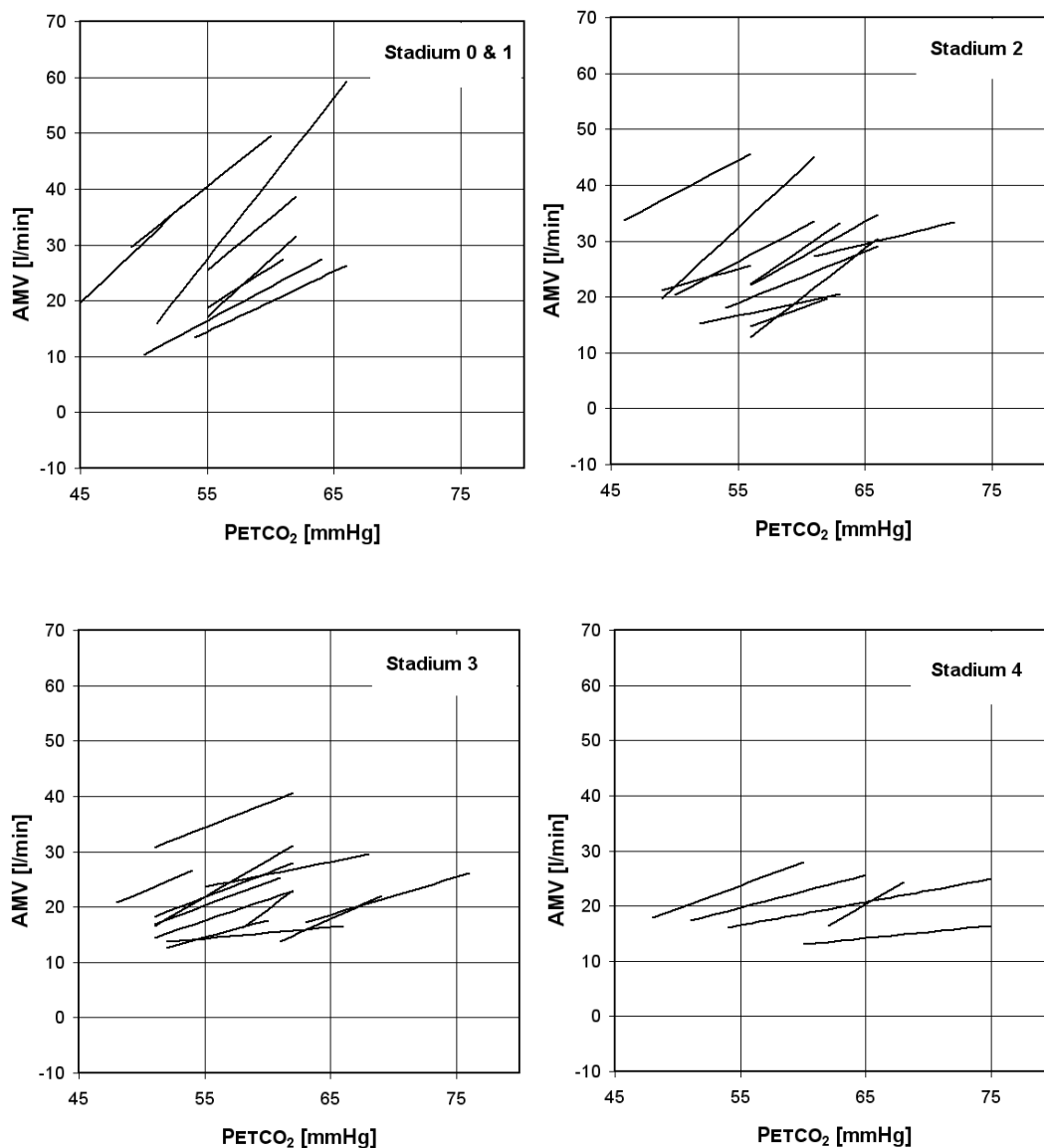


**Tabelle 3: Die hyperkapnische Atemantwort - gemessen als  $\Delta\text{AMV}/\Delta\text{PETCO}_2$  - in Abhängigkeit vom Stadium der COPD (tabellarische Darstellung).  
Der Mittelwert, der Median, die 25- und 75% Perzentilen, der Minimal- und Maximalwert der hyperkapnischen Atemantworten - gemessen als  $\Delta\text{AMV}/\Delta\text{PETCO}_2$  - nehmen von Stadium 0/1 zu Stadium 4 stetig ab.**

|                     | $\Delta\text{AMV}/\Delta\text{PETCO}_2$ [l/min/mmHg] |               |                           |                           |                          |                          |
|---------------------|--|---------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>COPD Stadium</b> | <b>Mittelwert<br/>± SD</b>                           | <b>Median</b> | <b>25%<br/>Percentile</b> | <b>75%<br/>Percentile</b> | <b>Minimal-<br/>wert</b> | <b>Maximal-<br/>wert</b> |
| <b>0 + 1</b>        | 1,82 ± 0,58  | 1,85          | 1,40                      | 2,10                      | 1,08                     | 2,89                     |
| <b>2</b>            | 1,14 ± 0,52  | 1,20          | 0,73                      | 1,42                      | 0,48                     | 2,11                     |
| <b>3</b>            | 0,87 ± 0,39  | 0,86          | 0,67                      | 0,99                      | 0,21                     | 1,72                     |
| <b>4</b>            | 0,68 ± 0,42  | 0,59          | 0,42                      | 0,84                      | 0,23                     | 1,31                     |

In Abb. 10 und Tabelle 3 zeigt sich, dass der Mittelwert, der Median, die 25- und 75% Perzentilen, der Minimal- und Maximalwert der hyperkapnischen Atemantworten - gemessen als  $\Delta\text{AMV}/\Delta\text{PETCO}_2$  - von Stadium 0/1 zu Stadium 4 stetig abnehmen. Dies bedeutet, dass mit zunehmendem Schweregrad der COPD die hyperkapnische Atemantwort ( $\Delta\text{AMV}/\Delta\text{PETCO}_2$ ) abnimmt. Dies zeigt sich schon beim Übergang von Stadium 0/1 zu Stadium 2. Im Stadium 3 beträgt die mittlere hyperkapnische Atemantwort (Median) nur noch 50%, im Stadium 4 lediglich noch 30% des Wertes bei Stadium 0/1.

Eine zusätzliche Information darüber, ab welchem  $\text{PETCO}_2$  jeder einzelne Patient mit der Atemantwort beginnt, zeigt Abb. 11. In dieser Abbildung ist jede einzelne hyperkapnische Atemantwortkurve in ihrer originalen Form, wie sie für jeden Patienten bei der Messung entstand, gezeigt (s. dazu Abb. 4). Zusätzlich wird jede Atemantwortkurve dem Stadium der COPD zugeordnet, in welches der Patient klassifiziert wurde. Dies ermöglicht den Vergleich der Atemantwortkurven zwischen den Stadien der COPD.



**Abb. 11: Die original Atemantwortkurven - gemessen als  $\Delta\text{AMV}/\Delta\text{PETCO}_2$  - gruppiert nach den Stadien der COPD.**

**Die Patienten zeigen mit zunehmendem Schweregrad der COPD eine flachere Steigung der Atemantwortkurve und beginnen erst bei höheren PETCO<sub>2</sub>-Werten mit der Atemantwort.**

In Abb. 11 zeigt sich, dass mit zunehmendem Schweregrad der COPD die Steigung der Atemantwortkurven immer flacher wird und somit die Atemantwort abnimmt. Des Weiteren werden mit zunehmendem Schweregrad der COPD geringere AMV-Werte erreicht. Zusätzlich wird ersichtlich, dass die Patienten in Stadium 0 und 1 der COPD mit der Atemantwort mit PETCO<sub>2</sub>-Werten zwischen 45 und 55 mmHg beginnen. Im Gegensatz dazu beginnen die Patienten der Stadien 2 bis 4 der COPD größtenteils erst

ab PETCO<sub>2</sub>-Werten von über 55 mmHg mit der Atemantwort. Letzteres hängt natürlich mit dem Ruhe-PCO<sub>2</sub> der Patienten zusammen, der in den höheren Stadien der COPD teilweise im hyperkapnischen Bereich liegt. In der vorliegenden Studie hatten die meisten Patienten ein Ruhe-PCO<sub>2</sub> von unter 50 mmHg. Nur zwei Patienten hatten ein Ruhe-PCO<sub>2</sub> von 50,4 und 51,5 mmHg. Bei diesen ließ sich der Hyperkapnie-Test problemlos durchführen. Bei zwei weiteren Patienten lag der Ruhe-PCO<sub>2</sub> über 60 mmHg (61,9 und 63 mmHg). Die Messungen der zwei letzteren Patienten mussten aus der Wertung genommen werden, da bei diesen der PETCO<sub>2</sub> für das Messsystem zu hoch war (siehe auch Kap. 5.2.4).

### **4.3 Die hyperkapnische Atemantwort - gemessen als $\Delta P_{0,1}/\Delta P_{ETCO_2}$ - in Abhängigkeit vom Stadium der COPD**

Die gesamte Messung der hyperkapnischen Atemantwort betrug ca. 3-5 Minuten, die eigentliche Hyperkapniephase etwa 2 Minuten. In dieser Phase erfolgten - im Median und Mittelwert - 7 Mundverschlussdrücke ( $P_{0,1}$ ). Die hyperkapnische Atemantwort - gemessen als  $\Delta P_{0,1}/\Delta P_{ETCO_2}$  - wurde für jeden Patienten bestimmt. In Tabelle 4 sind die Atemantworten nach den Stadien der COPD eingeteilt. Für jedes Stadium sind der jeweilige Mittelwert mit Standardabweichung, der Median, die 25- und 75% Perzentilen sowie der Minimal- und Maximalwert der Steigungen der Atemantwortkurven angegeben.

**Tabelle 4: Die hyperkapnische Atemantwort - gemessen als  $\Delta P_{0,1}/\Delta P_{ETCO_2}$  - in Abhängigkeit vom Stadium der COPD.**

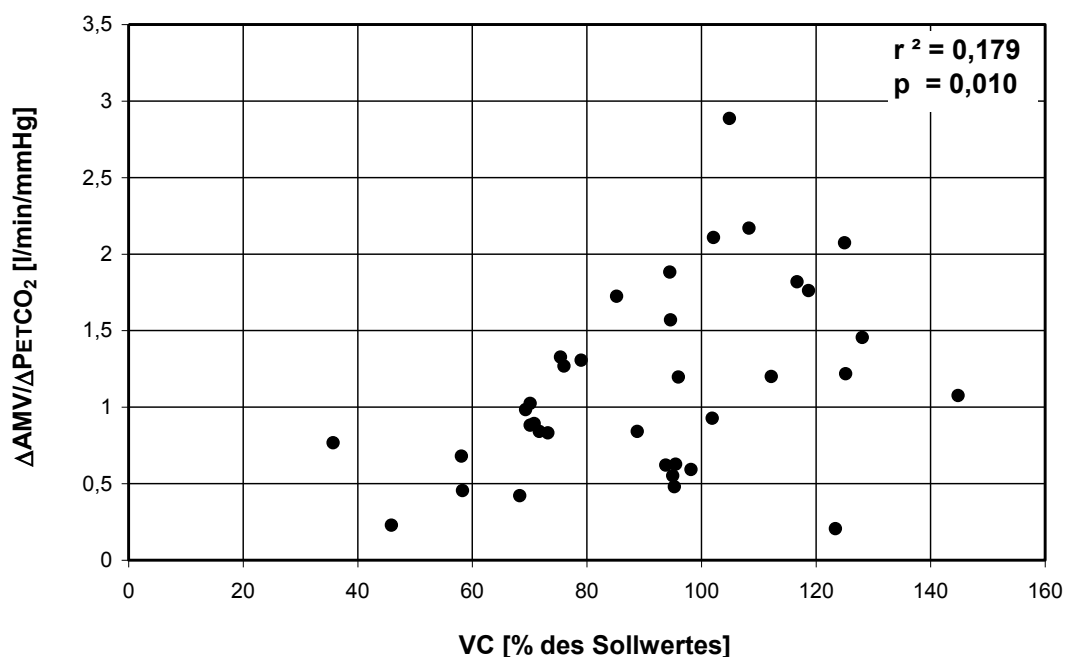
**Die Steigungen der Atemantwort ( $\Delta P_{0,1}/\Delta P_{ETCO_2}$ ) zeigen zwischen den Stadien der COPD im Mittelwert, im Median, in den 25- und 75% Perzentilen und in den Minimal- und Maximalwerten Schwankungen. Statistisch signifikante Unterschiede können nicht nachgewiesen werden.**

|                     | $\Delta P_{0,1}/\Delta P_{ETCO_2}$ [cmH <sub>2</sub> O/mmHg] |               |                           |                           |                          |                          |
|---------------------|--|---------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>COPD Stadium</b> | <b>Mittelwert<br/>± SD</b>                                   | <b>Median</b> | <b>25%<br/>Percentile</b> | <b>75%<br/>Percentile</b> | <b>Minimal-<br/>wert</b> | <b>Maximal-<br/>wert</b> |
| <b>0 + 1</b>        | 0,68 ± 0,29  | 0,64          | 0,47                      | 0,91                      | 0,28                     | 1,08                     |
| <b>2</b>            | 0,47 ± 0,22  | 0,37          | 0,32                      | 0,60                      | 0,19                     | 0,83                     |
| <b>3</b>            | 0,53 ± 0,25  | 0,45          | 0,33                      | 0,74                      | 0,22                     | 0,96                     |
| <b>4</b>            | 0,55 ± 0,24  | 0,48          | 0,46                      | 0,70                      | 0,25                     | 0,86                     |

Die hyperkapnische Atemantwort - gemessen am Parameter  $\Delta P_{0,1}/\Delta P_{ETCO_2}$  - zeigt zwischen den Stadien der COPD im Mittelwert, im Median, in den 25- und 75% Perzentilen und in den Minimal- und Maximalwerten Schwankungen (s. Tabelle 4). Statistisch signifikante Unterschiede können nicht nachgewiesen werden.

#### 4.4 Korrelationen der Atemantwort ( $\Delta AMV/\Delta P_{ETCO_2}$ ) mit ausgewählten Parametern

Für jeden Patienten existierten eine Lungenfunktionsmessung und eine Blutgasanalyse. Ausgewählte Parameter aus Lungenfunktion und Blutgasanalyse wurden mit der hyperkapnischen Atemantwort - gemessen als  $\Delta AMV/\Delta P_{ETCO_2}$  - korreliert und sind in den folgenden Abbildungen dargestellt.

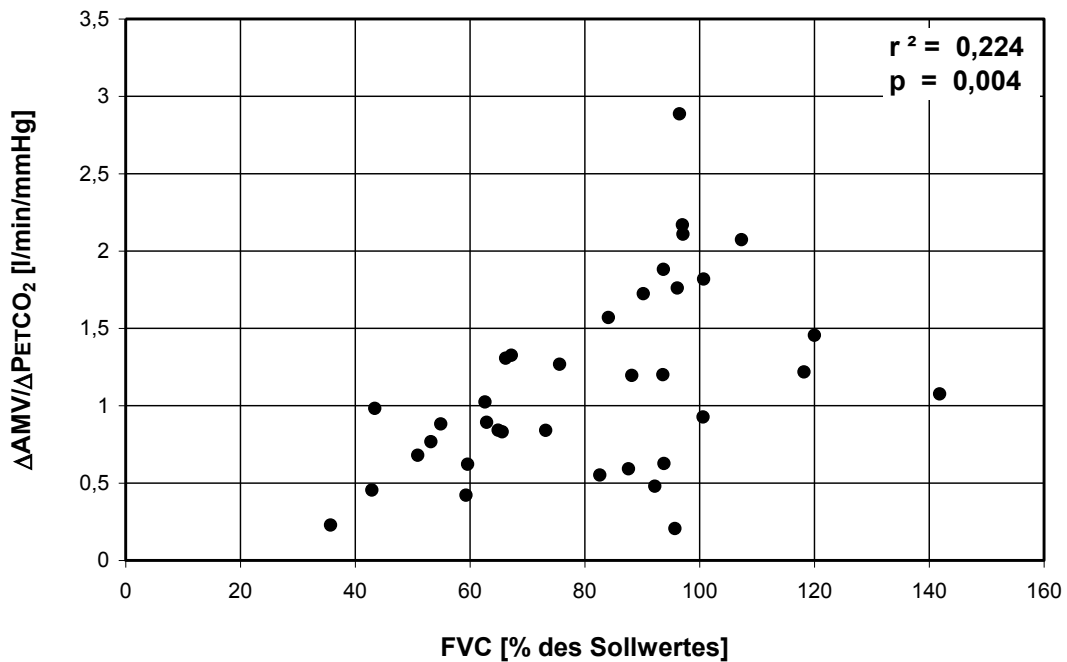


**Abb. 12: Korrelation der Atemantwort - gemessen als  $\Delta AMV/\Delta P_{ETCO_2}$  - mit der Vitalkapazität (VC).**

**Es zeigt sich eine signifikante positive Korrelation mit  $r^2 = 0,179$  und  $p = 0,010$ .**

Wird die Vitalkapazität (VC) mit der hyperkapnischen Atemantwort - gemessen als  $\Delta AMV/\Delta P_{ETCO_2}$  - korreliert, so zeigt sich zwar eine schwache, jedoch signifikante positive Korrelation mit  $r^2 = 0,179$  und  $p = 0,010$  (Abb. 12).

Dies bedeutet, dass je höher die Vitalkapazität (VC) der Patienten ist, desto stärker ist auch deren Atemantwort ( $\Delta AMV/\Delta P_{ETCO_2}$ ).

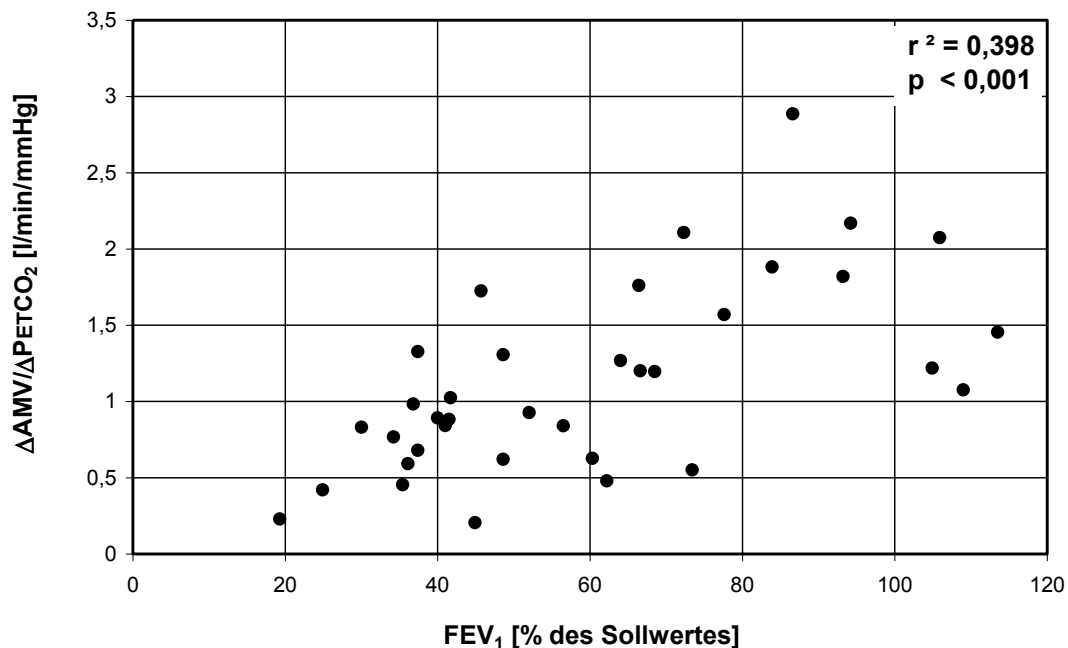


**Abb. 13: Korrelation der Atemantwort - gemessen als  $\Delta\text{AMV}/\Delta\text{PETCO}_2$  - mit der forcierten Vitalkapazität (FVC).**

**Es zeigt sich eine signifikante positive Korrelation mit  $r^2 = 0,224$  und  $p = 0,004$ .**

Wird die forcierte Vitalkapazität (FVC) mit der hyperkapnischen Atemantwort - gemessen als  $\Delta\text{AMV}/\Delta\text{PETCO}_2$  - korreliert, so zeigt sich eine signifikante positive Korrelation mit  $r^2 = 0,224$  und  $p = 0,004$  (Abb. 13).

Dies bedeutet, dass je höher die forcierte Vitalkapazität (FVC) der Patienten ist, desto stärker ist auch deren Atemantwort ( $\Delta\text{AMV}/\Delta\text{PETCO}_2$ ). Umgekehrt formuliert heißt dies, dass die Patienten mit abnehmender forcierten Vitalkapazität (FVC) eine schwächere hyperkapnische Atemantwort ( $\Delta\text{AMV}/\Delta\text{PETCO}_2$ ) aufweisen.



**Abb. 14: Korrelation der Atemantwort - gemessen als  $\Delta\text{AMV}/\Delta\text{PETCO}_2$  - mit der Einsekundenkapazität ( $\text{FEV}_1$ ).**

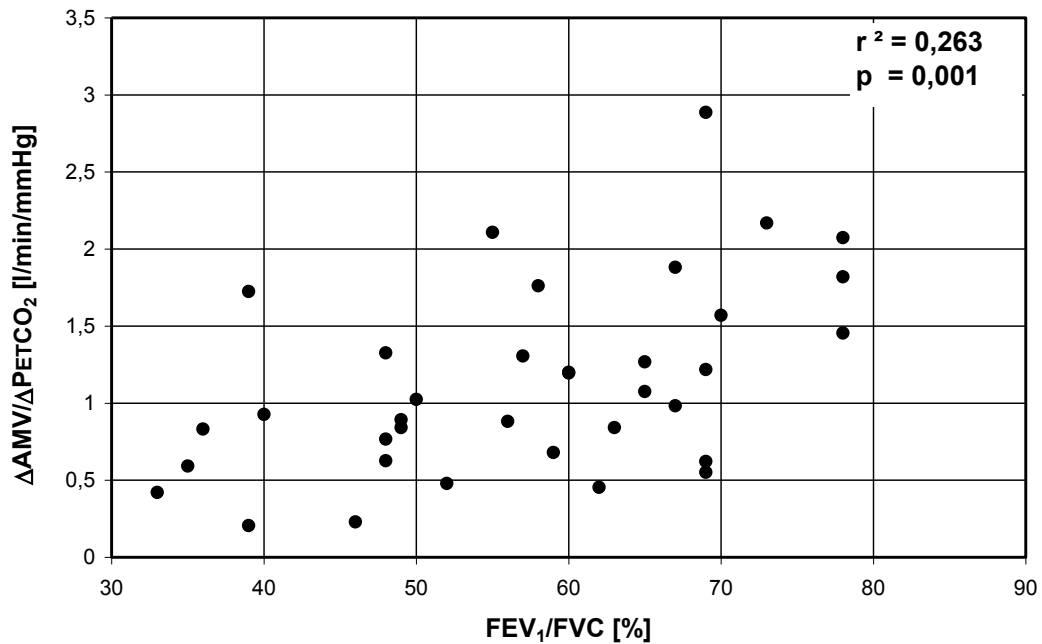
**Es zeigt sich eine signifikante positive Korrelation mit  $r^2 = 0,398$  und  $p < 0,001$ .**

Wird die Einsekundenkapazität ( $\text{FEV}_1$ ) mit der hyperkapnischen Atemantwort - gemessen als  $\Delta\text{AMV}/\Delta\text{PETCO}_2$  - korreliert, so zeigt sich eine signifikante positive Korrelation mit  $r^2 = 0,398$  und  $p < 0,001$  (Abb. 14).<sup>1</sup>

Das bedeutet, dass je höher die Einsekundenkapazität ( $\text{FEV}_1$ ) der Patienten ist, desto stärker ist auch deren Atemantwort ( $\Delta\text{AMV}/\Delta\text{PETCO}_2$ ). Umgekehrt formuliert heißt dies, dass die Patienten mit abnehmenden Einsekundenkapazität ( $\text{FEV}_1$ ) eine schwächere hyperkapnische Atemantwort ( $\Delta\text{AMV}/\Delta\text{PETCO}_2$ ) aufweisen.

---

<sup>1</sup> Drei der Patienten mit einer  $\text{FEV}_1$  über 100% des Sollwertes haben eine vergleichsweise geringere Atemantwort bezogen auf die  $\text{FEV}_1$ . Eine Ursache dafür konnte nicht gefunden werden.

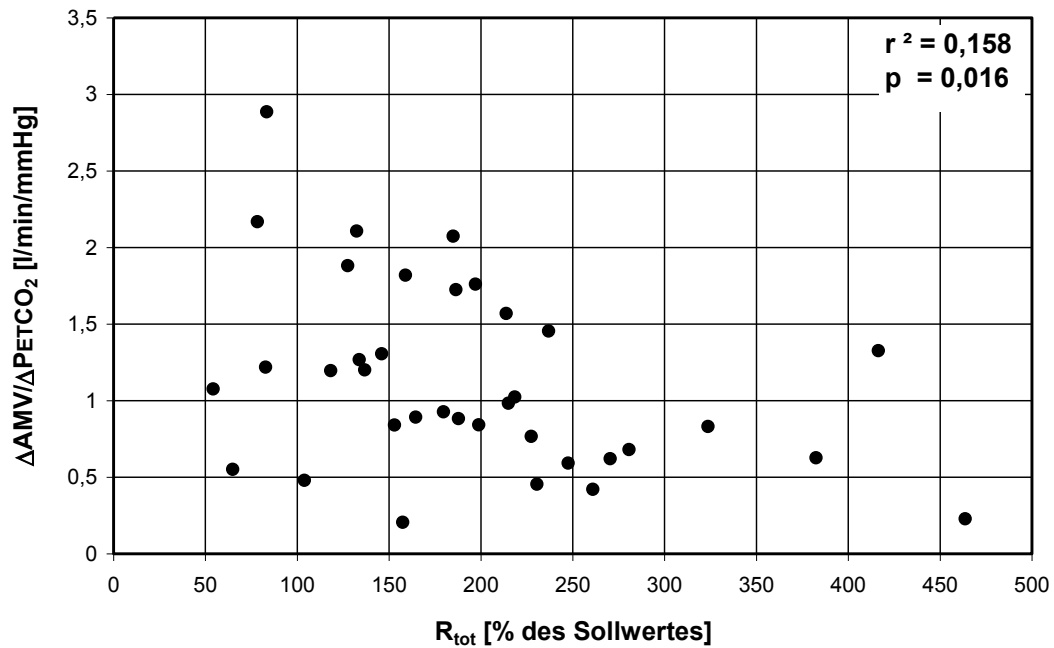


**Abb. 15: Korrelation der Atemantwort - gemessen als  $\Delta\text{AMV}/\Delta\text{PETCO}_2$  - mit der relativen Einsekundenkapazität ( $\text{FEV}_1/\text{FVC}$ ).**  
Es zeigt sich eine signifikante positive Korrelation mit  $r^2 = 0,263$  und  $p = 0,001$ .

Wird die relative Einsekundenkapazität ( $\text{FEV}_1/\text{FVC}$ ) mit der hyperkapnischen Atemantwort - gemessen als  $\Delta\text{AMV}/\Delta\text{PETCO}_2$  - korreliert, so zeigt sich eine signifikante positive Korrelation mit  $r^2 = 0,263$  und  $p = 0,001$  (Abb. 15).

Das bedeutet, dass je höher die relative Einsekundenkapazität ( $\text{FEV}_1/\text{FVC}$ ) der Patienten ist, desto stärker ist auch deren Atemantwort ( $\Delta\text{AMV}/\Delta\text{PETCO}_2$ ). Umgekehrt formuliert heißt dies, dass die Patienten mit zunehmender Atemwegsobstruktion - gemessen an der abnehmenden relativen Einsekundenkapazität ( $\text{FEV}_1/\text{FVC}$ ) - eine schwächere hyperkapnische Atemantwort ( $\Delta\text{AMV}/\Delta\text{PETCO}_2$ ) aufweisen.

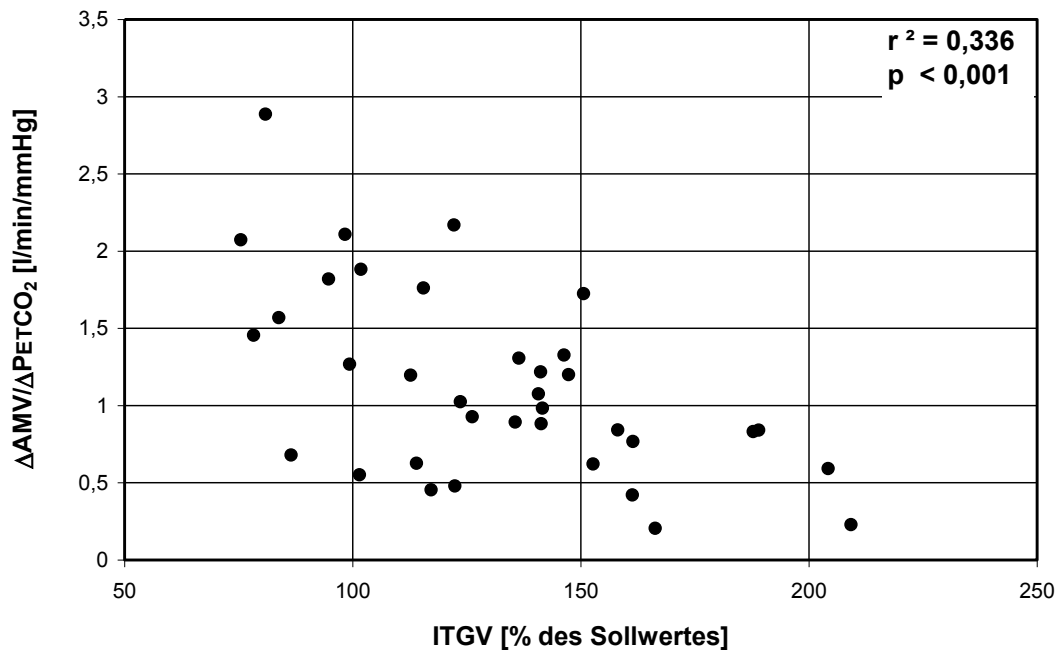




**Abb. 16: Korrelation der Atemantwort - gemessen als  $\Delta AMV/\Delta PETCO_2$  - mit dem Atemwegswiderstand ( $R_{tot}$ ).**  
Es zeigt sich eine signifikante negative Korrelation mit  $r^2 = 0,158$  und  $p = 0,016$ .

Wird der Atemwegswiderstand ( $R_{tot}$ ) mit der hyperkapnischen Atemantwort - gemessen als  $\Delta AMV/\Delta PETCO_2$  - korreliert, so zeigt sich eine signifikante negative Korrelation mit  $r^2 = 0,158$  und  $p = 0,016$  (Abb. 16).

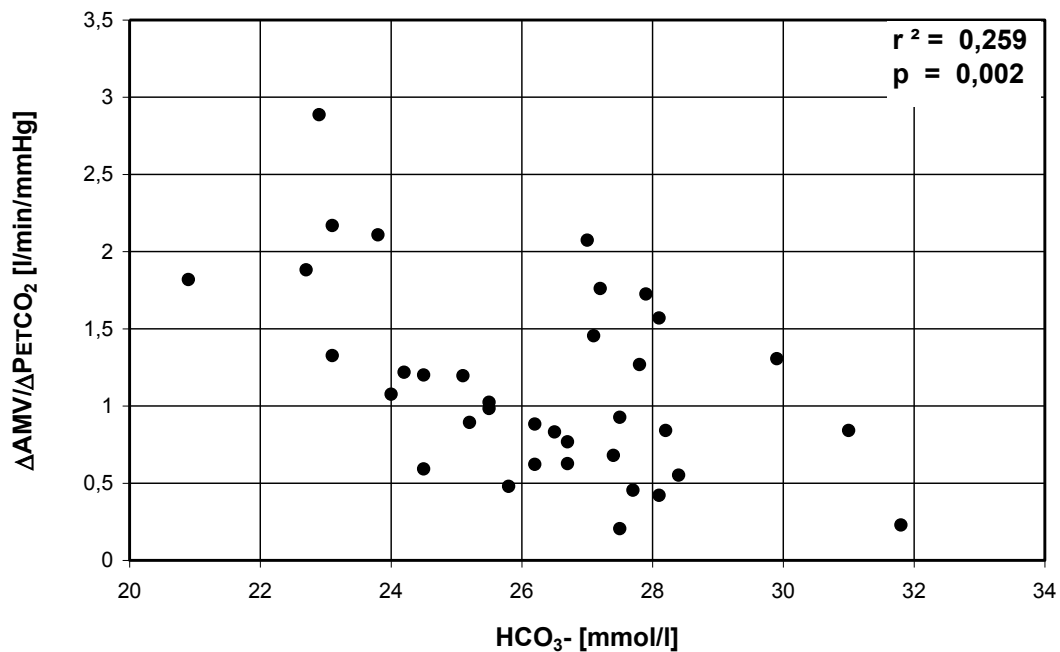
Dies bedeutet, dass je höher der Atemwegswiderstand ( $R_{tot}$ ) der Patienten ist, desto schwächer ist deren hyperkapnische Atemantwort ( $\Delta AMV/\Delta PETCO_2$ ).



**Abb. 17: Korrelation der Atemantwort - gemessen als  $\Delta AMV / \Delta PETCO_2$  - mit dem intrathorakalen Gasvolumen (ITGV).**  
Es zeigt sich eine signifikante negative Korrelation mit  $r^2 = 0,336$  und  $p < 0,001$ .

Wird das intrathorakale Gasvolumen (ITGV) mit der hyperkapnischen Atemantwort - gemessen als  $\Delta AMV / \Delta PETCO_2$  - korreliert, so zeigt sich eine signifikante negative Korrelation mit  $r^2 = 0,336$  und  $p < 0,001$  (Abb. 17).

Dies bedeutet, dass je stärker die Lungenüberblähung - gemessen am ITGV - ist, desto schwächer ist die hyperkapnische Atemantwort ( $\Delta AMV / \Delta PETCO_2$ ) der Patienten.



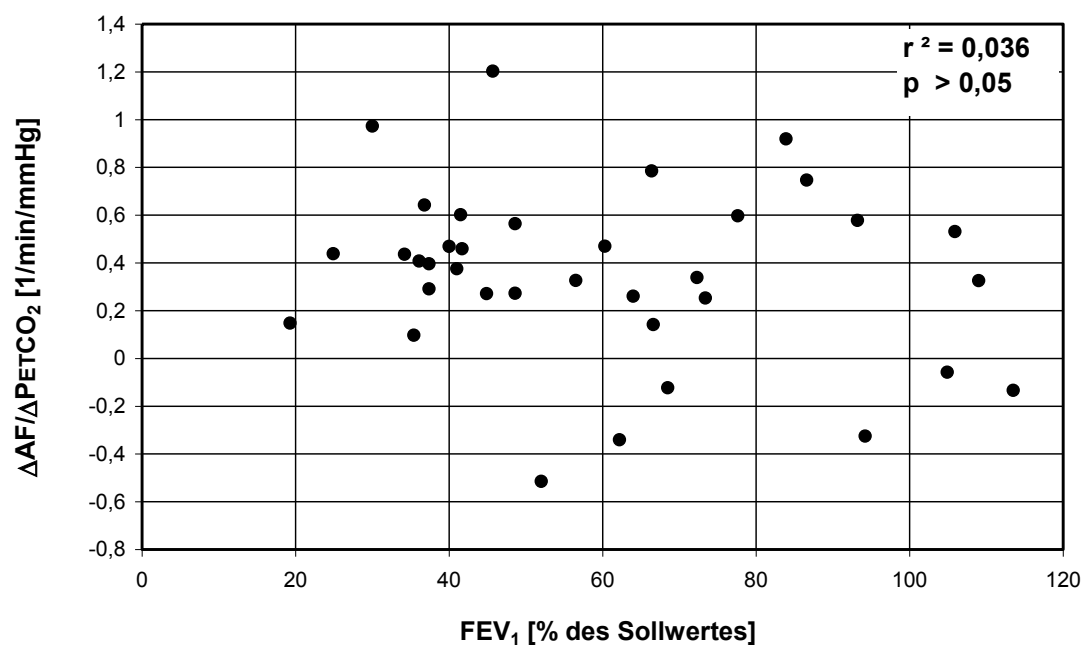
**Abb. 18: Korrelation der Atemantwort - gemessen als  $\Delta\text{AMV}/\Delta\text{PETCO}_2$  - mit der Bicarbonatkonzentration im Blut ( $\text{HCO}_3^-$ ).**  
Es zeigt sich eine signifikante negative Korrelation mit  $r^2 = 0,259$  und  $p = 0,002$ .

Wird die Bicarbonatkonzentration im Blut ( $\text{HCO}_3^-$ ) mit der hyperkapnischen Atemantwort - gemessen als  $\Delta\text{AMV}/\Delta\text{PETCO}_2$  - korreliert, so zeigt sich eine signifikante negative Korrelation mit  $r^2 = 0,259$  und  $p = 0,002$  (Abb. 18)

Dies zeigt, dass mit zunehmender Bicarbonatkonzentration im Blut ( $\text{HCO}_3^-$ ) die Patienten mit einer abnehmenden Atemantwort ( $\Delta\text{AMV}/\Delta\text{PETCO}_2$ ) reagieren.

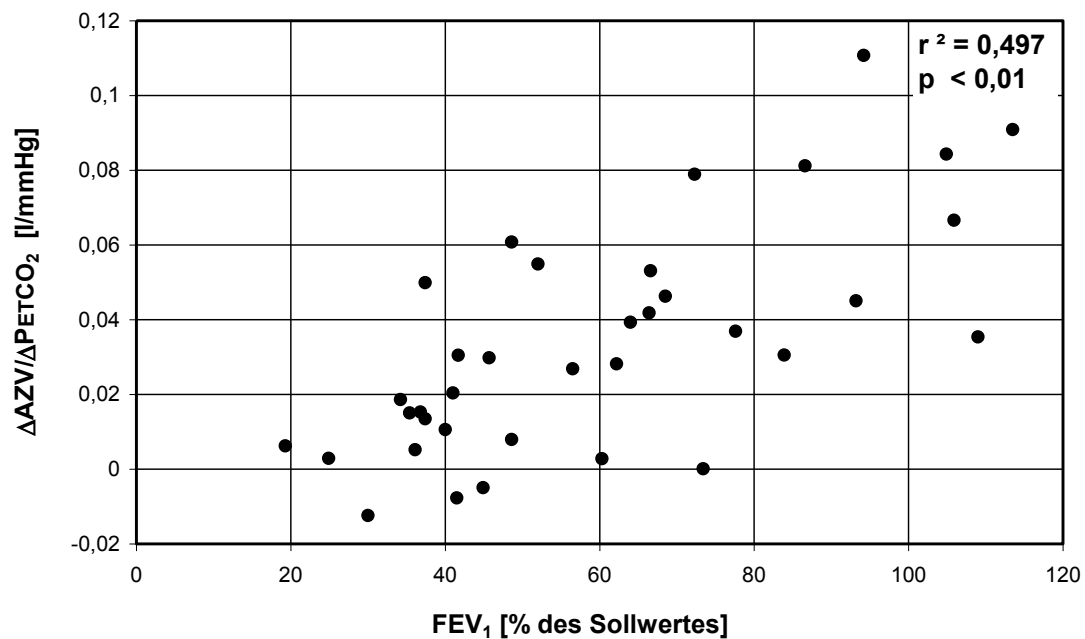
#### **4.5 Korrelationen der Atemfrequenz- und der Atemzugvolumenänderung unter zunehmender Hyperkapnie mit ausgewählten Parametern**

Wie in Kap. 1.4.1 erklärt, ist das Atemminutenvolumen (AMV) das Produkt aus der Atemfrequenz (AF) und dem Atemzugvolumen (AZV) ( $AMV = AF \times AZV$ ). Eine Einschränkung des AZV unter der hyperkapnischen Atemantworttestung würde auf eine krankheitsbedingte mechanische Beeinträchtigung der Atemwege hindeuten. Im Folgenden wird unter der hyperkapnischen Atemantworttestung die Atemfrequenzänderung (Atemfrequenzänderung /  $\Delta P_{ETCO_2}$ ) sowie die Atemzugvolumenänderung (Atemzugvolumenänderung /  $\Delta P_{ETCO_2}$ ) dargestellt und mit ausgewählten Parametern der Lungenfunktion der Patienten korreliert:



**Abb. 19: Korrelation der Atemfrequenzänderung /  $\Delta P_{ETCO_2}$  mit der Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub>).**  
Es zeigt sich keine statistisch signifikante Korrelation ( $r^2 = 0,036$  und  $p > 0,05$ ).

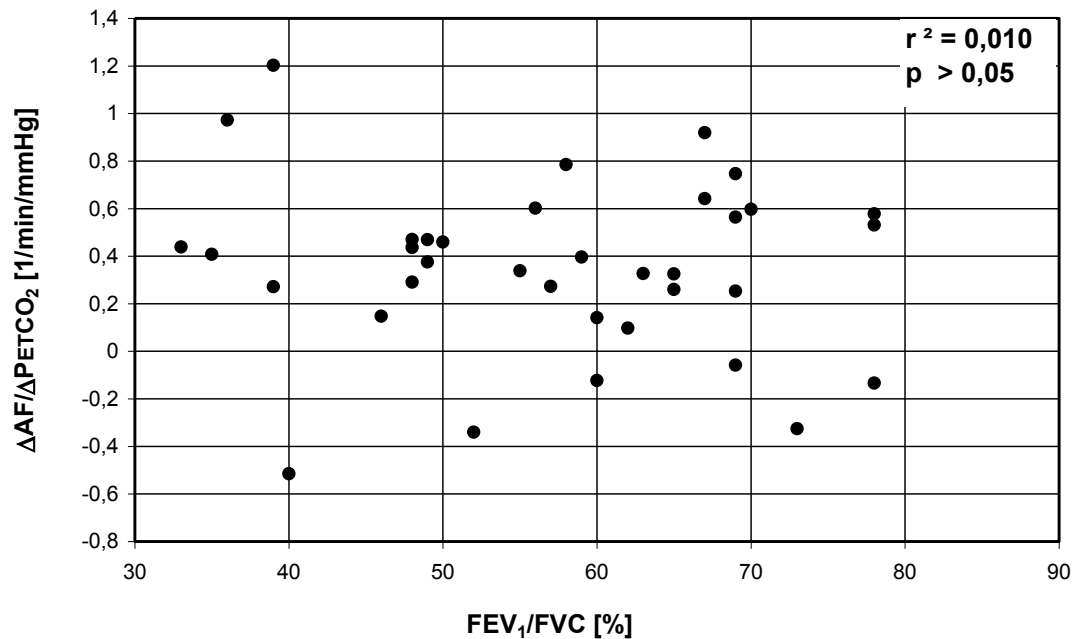
Wird die Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub>) mit der Atemfrequenzänderung /  $\Delta P_{ETCO_2}$  korreliert, so zeigt sich keine statistisch signifikante Korrelation ( $r^2 = 0,036$  und  $p > 0,05$ ). Dies bedeutet, dass die Atemfrequenzänderung /  $\Delta P_{ETCO_2}$  auf den Atemantworttest sehr variabel ist und unabhängig von der Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub>) der Patienten.



**Abb. 20: Korrelation der Atemzugvolumenänderung /  $\Delta PETCO_2$  mit der Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub>).**

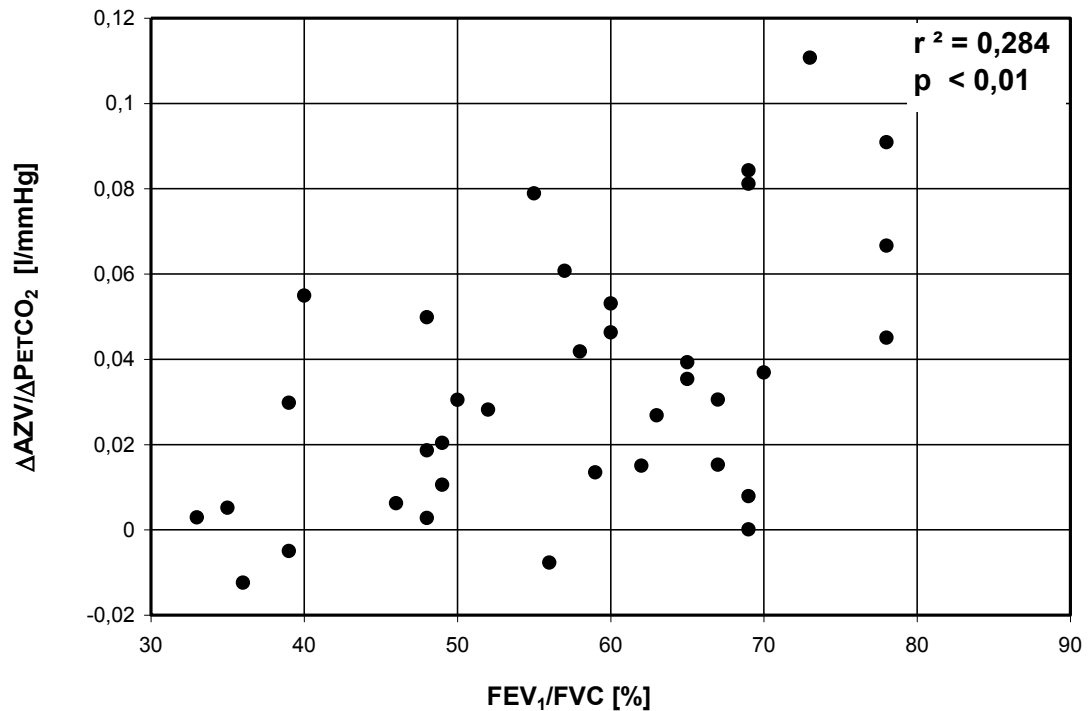
**Es zeigt sich eine signifikante positive Korrelation mit  $r^2 = 0,497$  und  $p < 0,01$ .**

Wird die Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub>) mit der Atemzugvolumenänderung /  $\Delta PETCO_2$  korreliert, so zeigt sich eine signifikante positive Korrelation mit  $r^2 = 0,497$  und  $p < 0,01$ . Dies bedeutet, dass die Patienten mit einer höheren Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub>) mit einer stärkeren Atemzugvolumenänderung /  $\Delta PETCO_2$  auf den Atemantworttest reagieren, als die Patienten mit einer niedrigeren Einsekundenkapazität.



**Abb. 21: Korrelation der Atemfrequenzänderung /  $\Delta PETCO_2$  mit der relativen Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub>/FVC).**  
Es zeigt sich keine statistisch signifikante Korrelation ( $r^2 = 0,010$  und  $p > 0,05$ ).

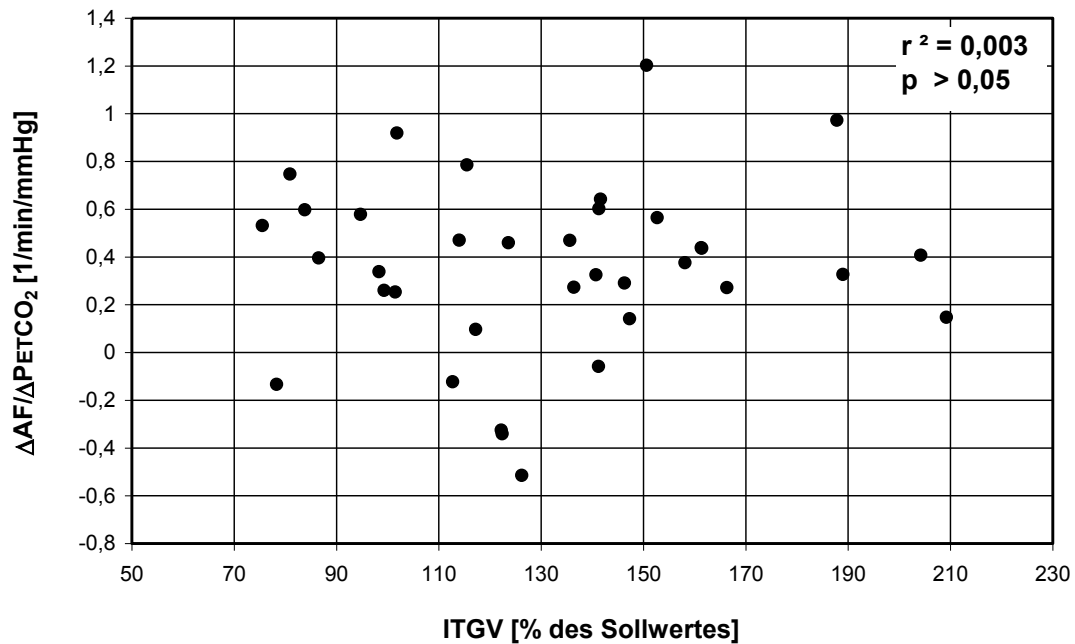
Wird die relative Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub>/FVC) mit der Atemfrequenzänderung /  $\Delta PETCO_2$  korreliert, so zeigt sich keine statistisch signifikante Korrelation ( $r^2 = 0,010$  und  $p > 0,05$ ). Dies bedeutet, dass die Atemfrequenzänderung /  $\Delta PETCO_2$  auf den Atemantworttest sehr variabel ist und unabhängig von der relativen Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub>/FVC) der Patienten.



**Abb. 22: Korrelation der Atemzugvolumenänderung /  $\Delta\text{PETCO}_2$  mit der relativen Einsekundenkapazität ( $\text{FEV}_1/\text{FVC}$ ).**

**Es zeigt sich eine signifikante positive Korrelation mit  $r^2 = 0,284$  und  $p < 0,01$ .**

Wird die relative Einsekundenkapazität ( $\text{FEV}_1/\text{FVC}$ ) mit der Atemzugvolumenänderung /  $\Delta\text{PETCO}_2$  korreliert, so zeigt sich eine signifikante positive Korrelation mit  $r^2 = 0,284$  und  $p < 0,01$ . Dies bedeutet, dass die Patienten mit einer höheren relativen Einsekundenkapazität ( $\text{FEV}_1/\text{FVC}$ ) mit einer stärkeren Atemzugvolumenänderung /  $\Delta\text{PETCO}_2$  auf den Atemantworttest reagieren, als die Patienten mit einer niedrigeren relativen Einsekundenkapazität.

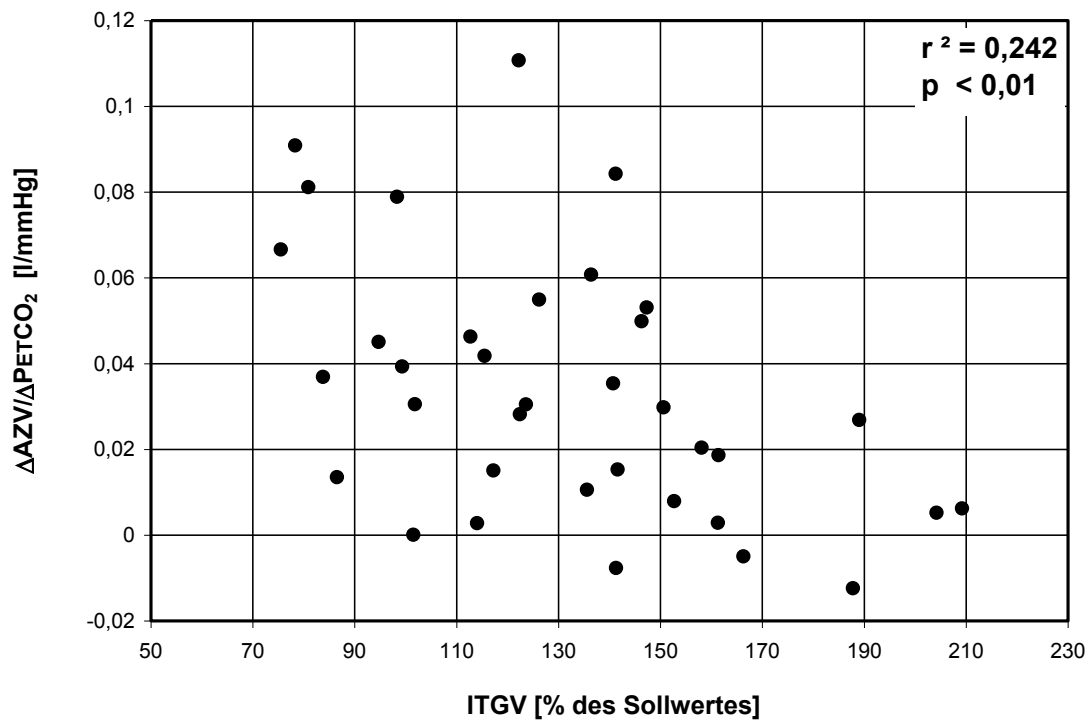


**Abb. 23: Korrelation der Atemfrequenzänderung /  $\Delta$ PETCO<sub>2</sub> mit dem intrathorakalen Gasvolumen (ITGV).**

**Es zeigt sich keine statistisch signifikante Korrelation ( $r^2 = 0,003$  und  $p > 0,05$ ).**

Wird das intrathorakale Gasvolumen (ITGV) mit der Atemfrequenzänderung /  $\Delta$ PETCO<sub>2</sub> korreliert, so zeigt sich keine statistisch signifikante Korrelation ( $r^2 = 0,003$  und  $p > 0,05$ ). Dies bedeutet, dass die Atemfrequenzänderung /  $\Delta$ PETCO<sub>2</sub> auf den Atemantworttest sehr variabel ist und unabhängig vom intrathorakalen Gasvolumen (ITGV) der Patienten.





**Abb. 24: Korrelation der Atemzugvolumenänderung /  $\Delta\text{PETCO}_2$  mit dem intrathorakalen Gasvolumen (ITGV).**

**Es zeigt sich eine signifikante negative Korrelation mit  $r^2 = 0,242$  und  $p < 0,01$ .**

Wird das intrathorakale Gasvolumen (ITGV) mit der Atemzugvolumenänderung /  $\Delta\text{PETCO}_2$  korreliert, so zeigt sich eine signifikante negative Korrelation mit  $r^2 = 0,242$  und  $p < 0,01$ . Dies bedeutet, dass die Patienten mit einem höheren intrathorakalen Gasvolumen (ITGV) mit einer schwächeren Atemzugvolumenänderung /  $\Delta\text{PETCO}_2$  auf den Atemantworttest reagieren, als die Patienten mit einem niedrigeren intrathorakalen Gasvolumen.

#### 4.6 Retest-Reliabilität

In der vorliegenden Studie haben wir uns auch der Frage gewidmet inwieweit die hyperkapnische Atemantwort - gemessen als  $\Delta\text{AMV}/\Delta\text{PETCO}_2$  und  $\Delta\text{P}_{0,1}/\Delta\text{PETCO}_2$  - eines Patienten bei wiederholter Messung variieren kann. Dazu haben wir bei 8 Patienten die Retest-Reliabilität überprüft. Dies erfolgte anhand von Doppelmessungen, die jeweils mit einer kurzen Erholungsphase von mindestens 10 Minuten stattfanden. Tabelle 5 und Tabelle 6 zeigen die Ergebnisse dieser Messungen.

**Tabelle 5: Retest-Reliabilität der hyperkapnischen Atemantwort ( $\Delta\text{AMV}/\Delta\text{PETCO}_2$ ) bei 8 Patienten. Es zeigt sich eine signifikante Korrelation nach Pearson.**

| $\Delta\text{AMV}/\Delta\text{PETCO}_2$ [l/min/mmHg]                                      |                                |
|---|--------------------------------|
| Variationskoeffizient   | 16,7%                          |
| Korrelationskoeffizient nach Pearson<br>(Bestimmtheitsmaß)                                | $r = 0,80$<br>( $r^2 = 0,64$ ) |
| Irrtumswahrscheinlichkeit   | $p < 0,05$                     |
| Schwankung der hyperkapnischen<br>Atemantwort ( $\Delta\text{AMV}/\Delta\text{PETCO}_2$ ) | 12%                            |

**Tabelle 6: Retest-Reliabilität der hyperkapnischen Atemantwort ( $\Delta\text{P}_{0,1}/\Delta\text{PETCO}_2$ ) bei 8 Patienten. Es zeigt sich eine signifikante Korrelation nach Pearson.**

| $\Delta\text{P}_{0,1}/\Delta\text{PETCO}_2$ [cmH <sub>2</sub> O/mmHg]                         |                                |
|---|--------------------------------|
| Variationskoeffizient   | 15,5%                          |
| Korrelationskoeffizient nach Pearson<br>(Bestimmtheitsmaß)                                    | $r = 0,86$<br>( $r^2 = 0,74$ ) |
| Irrtumswahrscheinlichkeit   | $p < 0,05$                     |
| Schwankung der hyperkapnischen<br>Atemantwort ( $\Delta\text{P}_{0,1}/\Delta\text{PETCO}_2$ ) | 11%                            |

Die Retest-Reliabilität der hyperkapnischen Atemantwort - gemessen als  $\Delta\text{AMV}/\Delta\text{PETCO}_2$  - zeigt folgende Ergebnisse (s. Tabelle 5): Im Mittel beträgt der Variationskoeffizient 16,7 %, der Korrelationskoeffizient nach Pearson  $r = 0,80$  ( $r^2 = 0,64$ ) und  $p < 0,05$ . Die prozentuale Schwankung der hyperkapnischen Atemantwort ( $\Delta\text{AMV}/\Delta\text{PETCO}_2$ ) beträgt i. M. 12% (bezogen auf den jeweiligen Mittelwert). Für die hyperkapnische Atemantwort - gemessen als  $\Delta\text{P}_{0,1}/\Delta\text{PETCO}_2$  - ergaben sich folgende Werte (s. Tabelle 6): Der Variationskoeffizient beträgt 15,5 %, der Korrelationskoeffizient nach Pearson  $r = 0,86$  ( $r^2 = 0,74$ ) und  $p < 0,05$ . Die prozentuale Schwankung der hyperkapnischen Atemantwort ( $\Delta\text{P}_{0,1}/\Delta\text{PETCO}_2$ ) beträgt i. M. 11% (bezogen auf den jeweiligen Mittelwert). Die Retest-Reliabilität in der vorliegenden Pilotstudie zeigt somit signifikante Korrelationen nach Pearson.

## **5. Diskussion**

### **5.1 Patienten**

#### **5.1.1 Patientenrekrutierung und Patientenkollektiv**

Es wurden ausschließlich Patienten aus unserer Klinik für den hyperkapnischen Atemantworttest rekrutiert und getestet. Dies bedeutete für die Patienten keinen großen Aufwand und auch keine zusätzliche Anreise. Die Patienten wurden hauptsächlich aus pneumologischen und kardiologischen Stationen sowie aus der pneumologischen Ambulanz rekrutiert. Der große Vorteil dabei war, dass bei allen untersuchten Patienten sowohl eine aktuelle Lungenfunktionsprüfung mit Blutgasanalyse als auch Laborwerte vorlagen. Auch die Vorerkrankungen und Medikamente waren bei allen Patienten sehr gut dokumentiert.

Durch vorher festgelegte Definition von Ein- und Ausschlusskriterien (s. Kap. 3.3.1 und 3.3.2) wurden die Patienten ausgewählt. Dies war nicht immer leicht wie im Folgenden beschrieben wird:

Das Lebensalter, in dem die COPD auftritt, liegt meist über dem 40. Lebensjahr und erreicht seinen Höhepunkt im siebten Lebensjahrzehnt (Lungenärzte im Netz 2011). Dies hat zur Folge, dass bei COPD-Patienten häufig auch andere Erkrankungen vorliegen, die in unserer Studie ein Ausschlusskriterium darstellten. Häufige Beispiele waren Pneumonie, Myokardinfarkt in den letzten 3 Monaten oder ein bekanntes Malignom.

Am häufigsten mussten COPD-Patienten aufgrund eines klinisch nicht stabilen Zustands von der Studie ausgeschlossen werden. Dabei handelte es sich häufig um Patienten, die aufgrund einer akuten Exazerbation der COPD oder einer akuten kardialen Dekompensation stationär in die Klinik aufgenommen wurden. Meist war dies bei Patienten in fortgeschrittenen Stadien der COPD der Fall. Dadurch kam es zu einer Erschwerung der Patientenrekrutierung. Diese Patienten wurden nur dann in die

Studie eingeschlossen, wenn sie sich kurz vor Entlassung wieder in einem klinisch stabilen Zustand befanden und kardial wieder re kompensiert waren. Die Ergebnisse der Messungen sind somit unbeeinflusst von akuten Ereignissen geblieben.

Interessant war auch, dass Patienten, die sich in den leichteren Stadien der COPD befinden, sehr selten in der Klinik anzutreffen waren. Dies ist am ehesten darauf zurückzuführen, dass diese Patienten subjektiv nur wenige Symptome haben und dadurch der Leidensdruck nicht groß genug ist, sich in ärztliche Behandlung zu begeben. Auch wenn in der Gesamtbevölkerung diese Stadien sehr häufig zu finden sind, führte dies in unserer Studie dazu, dass wir vergleichsweise wenig Patienten im Stadium 0 und 1 rekrutieren konnten.

## **5.2 Methode**

### **5.2.1 Read-Test**

Die gewählte Untersuchungsmethode - die Rückatmung nach Read (Read 1967) - ist heute die international gebräuchliche Standardmethode zur Messung der hyperkapnischen Atemantwort. Dies liegt daran, dass der Read-Test im Vergleich zur früher benutzten Steady-State-Methode sehr schnell und einfach durchgeführt werden kann und für den Patienten nicht belastend ist. Zeitgleich zu der vorliegenden Studie wurde diese Methode in unserer Klinik in der Studie von Schulze Lohoff bei lungengesunden Probanden angewandt (Schulze Lohoff 2010), allerdings ohne die  $P_{0.1}$ -Messung. Daher finden sich in den Kapiteln 5.2.1, 5.2.3 sowie 5.2.4 Überschneidungen mit der Studie von Schulze Lohoff (Schulze Lohoff 2010).

Mit Hilfe des geringen Beutelvolumens des Read-Tests wird ein schnelles Gleichgewicht zwischen dem  $\text{CO}_2$ -Gehalt im Rückatmungsbeutel und alveolärem, end-expiratorischem, gemischt-venösem und arteriellem  $\text{PCO}_2$  sowie dem  $\text{PCO}_2$  am zentralen Chemorezeptor hergestellt. Die nicht invasive Messung des  $\text{PETCO}_2$  erlaubt somit eine zuverlässige Aussage über den tatsächlichen  $\text{PCO}_2$  am zentralen

Chemorezeptor, welcher letztendlich den Haupt-Atemstimulus für die hyperkapnische Atemantwort (HCVR) darstellt.

Der einfache Versuchsaufbau des Read-Rückatmungstests (s. Abb. 6) erlaubt eine leichte Bedienung, gute Fehlerkontrolle und Überblick. Der Untersucher kann die relevanten Messwerte, die kontinuierlich auf dem Monitor dargestellt werden, überwachen und auf Plausibilität prüfen.

Der hohe Anteil von Sauerstoff im Gasgemisch des Rückatmungsbeutels vermeidet eine Hypoxie während der Versuchsdurchführung. Somit kann die hyperkapnische Atemantwort unbeeinflusst von einer Hypoxie gemessen werden. Dadurch, dass immer eine konstante Gasmischung verwendet wird, sind die gleichen Ausgangsbedingungen für alle Patienten und eine gute Vergleichbarkeit der Messergebnisse gewährleistet.

Die Bestimmung des Luftflusses (Flow) erfolgt sehr genau mit Hilfe des Pneumotachographen. Dabei wird für jeden Atemzug sowohl das in- als auch das expiratorische Volumen ermittelt und daraus der Mittelwert gebildet. Aus diesem Mittelwert wird unter Einbeziehung der Atemfrequenz das Atemminutenvolumen berechnet. Diese Methode gleicht eventuelle Abweichungen aus und liefert somit sehr zuverlässige Werte für die Parameter AMV, AZV und AF. Zur Sicherstellung der Messgenauigkeit erfolgten in regelmäßigen Abständen Kalibrierungen der Messgeräte.

### **5.2.2 P<sub>0,1</sub>-Messung**

Die Methode der P<sub>0,1</sub>-Messung unter Rückatmung in unserer Studie erfolgte im Sinne der von Whitelaw et al. beschriebenen Methode (Whitelaw et al. 1975). Dabei wird der Mundverschlussdruck P<sub>0,1</sub> unter der Rückatmungsmethode nach Read (Read 1967) gemessen: Die Rückatmung erfolgt aus einem kleinvolumigen Beutel (ca. 6 Liter), der ein Gasgemisch aus 50% O<sub>2</sub>, 7% CO<sub>2</sub> und 43% Stickstoff erhält. In der Studie von Whitelaw et al. (Whitelaw et al. 1975) wurde während der Rückatmung ca. alle

30 Sekunden der Mundverschlussdruck bestimmt, die Rückatmung dauert nicht länger als 6 Minuten.

Auch die zitierten Autoren (Zackon et al. 1976), (Patakas et al. 1978), (Criée & Laier-Groeneveld 1995), (Jones et al. 1995), (Montes de Oca & Celli 1998), (Marin et al. 1999) (s. Kap. 1.6, Kap 2 und Kap. 5.3) verwendeten die Rückatmungsmethode nach Read (Read 1967). Zu der Methode der  $P_{0,1}$ -Messung unter Rückatmung finden sich dabei folgende Hinweise: Patakas et al. (Patakas et al. 1978) beschreiben eine Rückatmungsdauer von 3-4 Minuten; der Mundverschlussdruck wird dabei ca. alle 30 Sekunden gemessen. In den anderen zitierten Studien, in denen eine  $P_{0,1}$ -Messung unter Rückatmung durchgeführt wurde (Criée & Laier-Groeneveld 1995), (Jones et al. 1995), (Montes de Oca & Celli 1998), (Marin et al. 1999), finden sich keine Angaben zur Dauer der Rückatmung und zur Zahl der Mundverschlussdrücke ( $P_{0,1}$ ).

In unserer Studie dauerte die gesamte Messung der hyperkapnischen Atemantwort ca. 3-5 Minuten, die eigentliche Hyperkapniephase etwa 2 Minuten. In dieser Phase erfolgten - im Median und Mittelwert - 7 Mundverschlussdrücke ( $P_{0,1}$ ). Die Messung des Mundverschlussdrucks erfolgte ca. alle 30 Sekunden, oft noch häufiger; also ebenso häufig, teils sogar häufiger als bei Whitelaw et al. (Whitelaw et al. 1975) und Patakas et al. (Patakas et al. 1978).

Bezüglich der  $P_{0,1}$ -Messung unter Rückatmung finden sich somit keine wesentlichen methodischen Unterschiede zwischen der Methode von Whitelaw et al. (Whitelaw et al. 1975), den zitierten Autoren (Patakas et al. 1978), (Criée & Laier-Groeneveld 1995), (Jones et al. 1995), (Montes de Oca & Celli 1998), (Marin et al. 1999) und der vorliegenden Studie. Lediglich das Kollektiv der Probanden unterscheidet sich: Whitelaw et al. untersuchten nur gesunde Probanden, in den zitierten Studien (Patakas et al. 1978), (Criée & Laier-Groeneveld 1995), (Jones et al. 1995), (Montes de Oca & Celli 1998), (Marin et al. 1999) sowie in der vorliegenden Studie wurden jedoch auch Patienten mit COPD untersucht. Es kann möglich sein, dass die Patienten mit COPD schneller höhere  $PCO_2$ -Werte bzw.  $PETCO_2$ -Werte erreichen als gesunde Probanden

und dadurch die durchschnittliche Dauer der Rückatmung kürzer ist als bei Whitelaw et al. (Whitelaw et al. 1975). Da das Ventil im  $P_{0,1}$ -Messgerät in unregelmäßigen Abständen und nicht bei jedem Atemzug schließt, werden wesentlich weniger  $P_{0,1}$ -Messwerte für die hyperkapnische Atemantwort - gemessen als  $\Delta P_{0,1}/\Delta P_{ETCO_2}$  - registriert als AMV-Messwerte, welche bei jedem Atemzug gemessen werden. Eine kürzere Dauer der Rückatmung kann somit zu weniger  $P_{0,1}$ -Messwerten und möglicherweise größeren Schwankungen im Ergebnis führen. Würde man andererseits die Messung durch ein größeres Beutelvolumen verlängern, würde sich weniger gut ein Gleichgewicht zwischen dem  $CO_2$ -Gehalt des Beutels und dem körpereigenen  $PCO_2$  herstellen.

Bereits unter Ruheatmung ist der  $P_{0,1}$ -Wert Schwankungen und äußeren Einflüssen unterworfen. Deshalb empfiehlt die Deutsche Atemwegsliga für die Messung des  $P_{0,1}$  unter Ruheatmung folgendes Vorgehen (Criée 2003): Während der Ruheatmung sollen 5-10 Verschlussmanöver innerhalb von 1 ½ Minuten durchgeführt werden. Aus 5-6 Verschlüssen soll der Mittelwert, oder besser noch der Median gebildet werden um „Ausreißer“ zu vermeiden.

Diese Verfahrensweise ist unter Ruheatmung und bei konstantem  $P_{ETCO_2}$ -Wert sinnvoll: Der Mittelwert bzw. Median ist hierbei das adäquate statistische Mittel um Messungenauigkeiten auszugleichen. In der vorliegenden Untersuchungsmethode unter Rückatmung steigt der  $P_{ETCO_2}$ -Wert jedoch stetig an. Daher muss eine andere statistische Methode zur Auswertung erfolgen. In diesem Fall ist die Steigung der Regressionsgeraden im  $P_{ETCO_2}$ - $P_{0,1}$ -Diagramm die Methode der Wahl (s. Abb. 5). Eine hohe Anzahl von Messpunkten für die Erstellung der Regressionsgeraden ist daher erstrebenswert. Diese Methode ist die heute übliche Standardmethode und wurde bereits von vielen Autoren angewandt (Patakas et al. 1978), (Criée & Laier-Groeneveld 1995), (Jones et al. 1995), (Montes de Oca & Celli 1998), (Marin et al. 1999). Dennoch zeigten sich dabei unterschiedliche Ergebnisse: Manche Autoren fanden bei Patienten mit COPD eine signifikant geringere hyperkapnische Atemantwort - gemessen als  $\Delta P_{0,1}/\Delta P_{ETCO_2}$  - im Vergleich zu gesunden Probanden



(Patakas et al. 1978), (Criée & Laier-Groeneveld 1995). Bei anderen Autoren schwankten die Werte der hyperkapnischen Atemantwort ( $\Delta P_{0.1}/\Delta P_{ETCO_2}$ ) innerhalb der jeweiligen Gruppen und selbst zwischen gesunden Probanden und Patienten mit COPD zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (Jones et al. 1995), (Montes de Oca & Celli 1998), (Marin et al. 1999) (s. dazu auch Kap. 5.3.2). Auch in der vorliegenden Studie zeigt die hyperkapnische Atemantwort - gemessen als  $\Delta P_{0.1}/\Delta P_{ETCO_2}$  - zwischen den Stadien der COPD im Mittelwert, im Median, in den 25- und 75% Perzentilen und in den Minimal- und Maximalwerten Schwankungen (s. Tabelle 4). Statistisch signifikante Unterschiede können nicht nachgewiesen werden. Somit stimmen unsere Ergebnisse sehr gut mit den Studien von Jones et al. (Jones et al. 1995), Montes de Oca und Celli (Montes de Oca & Celli 1998) sowie Marin et al. (Marin et al. 1999) überein.

In der vorliegenden Studie wurden somit mit einem standardisierten Messverfahren die bestmöglichen Messergebnisse erzielt. Ob diese Schwankungen methodisch bedingt sind oder ob es tatsächlich keine statistisch signifikante Unterschiede der hyperkapnischen Atemantwort ( $\Delta P_{0.1}/\Delta P_{ETCO_2}$ ) zwischen den Stadien der COPD gibt, kann und soll unsere Studie nicht beantworten. Die Bearbeitung dieser Frage muss Gegenstand künftiger Studien sein. Möglicherweise könnte eine modifizierte Methode entsprechend der Empfehlungen der deutschen Atemwegsliga (Criée 2003) entwickelt werden. Tatsächlich konnten wir jedoch in der vorliegenden Studie eine gute Retest-Reliabilität nachweisen (s. dazu Kap. 4.6 und 5.2.5).

### **5.2.3 Versuchsdurchführung**

Bei dem verwendeten Verfahren handelt es sich um die international gebräuchliche Standardmethode zur Messung der hyperkapnischen Chemosensitivität. In seiner Anwendung liegen jahrzehntelange Erfahrungen vor. Bis auf eine Tachypnoe oder ein Gefühl der vermehrten Atmung wie bei einer körperlichen Belastung sind keine Nebenwirkungen bekannt. Durch die hohe Sauerstoffkonzentration im Gasgemisch des Rückatmungsbeutels wird eine Hypoxie vermieden. Während der gesamten

Versuchsdauer waren die Patienten unter kontinuierlicher Überwachung durch die Person, die den Test durchführte. Diese Person kontrollierte die am Bildschirm gezeigten Parameter wie Sauerstoffsättigung, Pulsfrequenz und Atemvolumen und beobachtete das Wohlbefinden des Patienten.

Bei der Durchführung der Messungen wurde stets darauf geachtet, die Messung für die Patienten so angenehm wie möglich zu gestalten. Die Messung wurde nur geführt, solange sich die Patienten in einem subjektiv und objektiv guten klinischen Zustand befanden. Um auch den hygienischen Standard zu sichern, wurde für jeden Patienten ein gereinigtes und desinfiziertes Mundstück verwendet. Zwischen diesem und dem Messsystem wird jeweils ein bakteriendichter Einweg-Filter geschaltet. Das höhenverstellbare Mundstück konnte je nach Größe des Patienten individuell eingestellt werden, wodurch eine unbehinderte Atmung möglich war. Der flexible Rückatmungsbeutel wurde stets nur so weit befüllt, dass die Atmung des Patienten nicht gegen den Widerstand des Beutels erfolgen musste.

Als besonders angenehm wurde die kurze Versuchsdauer von insgesamt etwa 3-5 Minuten empfunden und zusätzlich die Möglichkeit, die Messung zu jedem Zeitpunkt auf eigenen Wunsch zu beenden. Allerdings wurde von einigen Patienten die Nasenklammer als unangenehm empfunden, da dies teilweise zu einem leichten Gefühl von Luftnot führte. Ferner berichteten einige Patienten über eine unangenehme Ansammlung von Speichel im Mund sowie vereinzelt aufgetretenen leichten Kopfschmerz, welcher jedoch unverzüglich im Anschluss der Messung wieder verschwand. Relevante Nebenwirkungen oder Komplikationen traten bei keinem Patienten auf.

#### **5.2.4 Mögliche technische Probleme**

Da die einzelnen Elemente wie Mundstück, Filter,  $P_{0.1}$ -Messgerät und Pneumotachograph vor jeder Messung manuell zusammengesteckt werden, kann hier bei zu lockerem Aufstecken oder Bewegungen bzw. Abstützen des Patienten am Mundstück

während der Messung Luft entweichen. Patientenseitig können am Mundstück Leckagen auftreten, wenn dieses nicht dicht von den Lippen umschlossen wird. Vor den Messungen wird die feste Verbindung aller Teile der Messapparatur geprüft. Undichtigkeiten im System oder am Mundstück können zuverlässig an Abweichungen des in- und expiratorischen Atemzugvolumens erkannt und umgehend beseitigt werden.

Vor jeder Messung wird der Beutel manuell mit dem Gasgemisch befüllt. Dabei kann es eventuell zu einem unterschiedlichen Gasvolumen im Beutel kommen. Durch die geringe Größe des Beutels kommt es jedoch in jedem Fall schnell zu einem Gleichgewicht zwischen dem  $\text{CO}_2$ -Gehalt des Beutels und den körpereigenen  $\text{CO}_2$ -Partialdrücken. Bei Variationen der Füllmenge kann es zu einem unterschiedlich schnellen Anstieg des  $\text{PETCO}_2$  und somit zu einer von Person zu Person variierenden Messdauer kommen. Da aber der Anstieg des  $\text{PETCO}_2$ , der ja von der körpereigenen  $\text{CO}_2$ -Produktion bestimmt wird, ohnehin interindividuellen Schwankungen unterliegt, können die Messbedingungen nicht für alle Patienten exakt gleich sein und leichte Variationen müssen in Kauf genommen werden. Eine relevante Beeinflussung der Messergebnisse der hyperkapnischen Atemantwort ist jedoch nicht gegeben.

Durch Artefakte wie Husten, Schlucken oder Seufzen des Patienten können die Messparameter beeinflusst werden. Daher wurden bei jedem Patienten die durch Artefakte entstandenen Ausreißer mit Hilfe der graphischen Darstellung der Atemantwort identifiziert und gegebenenfalls - nach Kontrolle einer zweiten unabhängigen Person - eliminiert.

Drei Patienten hatten Schwierigkeiten das Mundstück mit dem Mund fest zu umschließen, was sich auch nach mehrfachen Versuchen nicht ändern ließ. Diese drei Messungen mussten daher aus der Auswertung genommen werden.

Bei Gesunden steigt der  $\text{PETCO}_2$  auch unter HCVR eher langsam an. Bei unserer Studie machten wir allerdings die Erfahrung, dass bei zwei Patienten mit sehr

schwerer COPD, die  $PETCO_2$ -Werte schon sehr schnell auf über 10% (76 mmHg, 10 kPa) anstiegen.  $PETCO_2$ -Werte von über 10% konnten mit dem verwendeten Atemgasmonitor Capnomac Ultima nicht mehr gemessen werden, da es sich um ein in der Anästhesie eingesetztes Standardsystem handelte und  $PETCO_2$ -Werte von über 10% bei Narkosen naturgemäß nicht vorgesehen sind. Dies führte dazu, dass für die Berechnung der HCVR keine hinreichende Menge an Atemzügen zur Verfügung stand und wir die Messergebnisse dieser zwei Patienten ebenfalls nicht verwerten konnten.

Bei den Messungen wurden mögliche äußere Einflussfaktoren der hyperkapnischen Atemantwort berücksichtigt. Dabei zu nennen sind emotionale Einflüsse wie die ungewohnte Situation oder Angst bei der Messung. Um dem entgegenzuwirken wurden die Patienten vorher ausführlich über die Messung aufgeklärt und mögliche Stressoren vermieden.

#### **5.2.5 Retest-Reliabilität**

Verschiedene Studien haben bei der Messung der hyperkapnischen Atemantwort ( $\Delta AMV/\Delta PETCO_2$ ) nicht nur die Variabilität zwischen verschiedenen Individuen beschrieben, sondern haben sich auch der Frage gewidmet, inwieweit die hyperkapnische Atemantwort eines Probanden bei wiederholter Messung variieren kann (Schmidt 2002). Read zeigte an den hyperkapnischen Atemantworten ( $\Delta AMV/\Delta PETCO_2$ ) von drei Probanden, die jeweils 6-mal an einem Tag gemessen wurden, dass der Variationskoeffizient der hyperkapnischen Atemantwort 7%, 20% und 21% betrug (Read 1967). Jennett und Short haben bei 26 Probanden, die jeweils zweimal mit einer Erholungsphase von 15 Minuten gemessen wurden, eine durchschnittliche Differenz der intraindividuellen Atemantwort von etwa 28% gefunden (Jennett & Short 1973). Strachova und Plum wiesen bei 43 jeweils 3-mal pro Tag gemessenen Probanden einen Variationskoeffizienten von 2-15% nach (Strachova & Plum 1973). Jennett beschrieb, dass zwei aufeinander folgende Atemantworten bei einem Probanden sogar bis zu 40-50% variieren können (Jennett

1976). Die hyperkapnischen Atemantworten ( $\Delta\text{AMV}/\Delta\text{PETCO}_2$ ) wurde sowohl bei den genannten Studien als auch bei unseren Versuchen mit der Rückatmungsmethode nach Read gemessen, die nun schon seit etlichen Jahren bekannt und etabliert ist.

In der vorliegenden Studie haben auch wir bei 8 Patienten die Retest-Reliabilität überprüft (s. Kap. 4.6). Dies erfolgte anhand von Doppelmessungen, die jeweils mit einer kurzen Erholungsphase von mindestens 10 Minuten stattfanden. Dabei ergaben sich für die hyperkapnische Atemantwort - gemessen als  $\Delta\text{AMV}/\Delta\text{PETCO}_2$  - folgende Ergebnisse (s. Tabelle 5): Im Mittel beträgt der Variationskoeffizient 16,7 %, der Korrelationskoeffizient nach Pearson  $r = 0,80$  ( $r^2 = 0,64$ ) und  $p < 0,05$ . Die prozentuale Schwankung der hyperkapnischen Atemantwort ( $\Delta\text{AMV}/\Delta\text{PETCO}_2$ ) beträgt i. M. 12% (bezogen auf den jeweiligen Mittelwert). Für die hyperkapnische Atemantwort - gemessen als  $\Delta\text{P}_{0,1}/\Delta\text{PETCO}_2$  - ergaben sich folgende Werte (s. Tabelle 6): Der Variationskoeffizient beträgt 15,5 %, der Korrelationskoeffizient nach Pearson  $r = 0,86$  ( $r^2 = 0,74$ ) und  $p < 0,05$ . Die prozentuale Schwankung der hyperkapnischen Atemantwort ( $\Delta\text{P}_{0,1}/\Delta\text{PETCO}_2$ ) beträgt i. M. 11% (bezogen auf den jeweiligen Mittelwert). Die Retest-Reliabilität in der vorliegenden Pilotstudie zeigt signifikante Korrelationen nach Pearson. Der Variationskoeffizient von 16,7% und 15,5% liegt knapp über dem von Strachova und Plum gemessenen Variationskoeffizient (Strachova & Plum 1973). Die Schwankungen der hyperkapnischen Atemantwort von 12% und 11% liegen deutlich unter den von Jennett und Short beschriebenen Schwankungen von 28% (Jennett & Short 1973) und den von Jennett beschriebenen Schwankungen von 40-50% (Jennett 1976). Verglichen mit den vorangehenden Studien können wir somit eine gute Retest-Reliabilität vorweisen.

### **5.2.6 Kollektivgröße**

Da es sich bei unserer Studie um eine Pilotstudie handelt, zu der es bislang keine Voruntersuchungen gab, wurde auf eine statistisch fundierte Fallzahlschätzung verzichtet und ein sinnvoller Kompromiss zwischen Patientenbelastung, Untersuchungsaufwand und potentieller Aussagekraft gewählt. In der vorliegenden Studie

kam es dadurch teilweise zu keinen statistisch signifikanten Ergebnissen. Beispielsweise die hyperkapnische Atemantwort ( $\Delta\text{AMV}/\Delta\text{PETCO}_2$ ) zeigt zwar deutliche, jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Stadien der COPD (s. Kap. 4.2 und 5.3.1). Diese Effekte sind nur als Tendenz sichtbar, da die Veränderungen zwischen den Stadien der COPD kleiner sind als die Schwankungsbreite der Ergebnisse. Jedoch handelt es sich bei dieser Studie um eine Pilotstudie, die zum Ziel hat solche Tendenzen aufzudecken. Zusammengefasst lässt sich sagen, dass die vorliegende Studie mithilfe der heute gängigen Standardmethoden sehr gute Ergebnisse zeigte, an denen es sich lohnt weiter zu forschen. Um zu prüfen ob die Unterschiede hyperkapnische Atemantwort signifikant sind, müsste man in zukünftigen Studien eine größere Fallzahl testen.

### **5.3 Diskussion der Ergebnisse**

#### **5.3.1 Die hyperkapnische Atemantwort - gemessen als $\Delta\text{AMV}/\Delta\text{PETCO}_2$ - in Abhängigkeit vom Stadium der COPD**

Verschiedene Autoren haben sich bereits der Frage gewidmet, wie sich die hyperkapnische Atemantwort - gemessen als  $\Delta\text{AMV}/\Delta\text{PETCO}_2$  - bei Patienten mit COPD verhält:

In mehreren Studien wurde mit der Rückatmungsmethode nach Read (Read 1967) bei Patienten mit COPD eine signifikant geringere hyperkapnische Atemantwort ( $\Delta\text{AMV}/\Delta\text{PETCO}_2$ ) im Vergleich zu gesunden Probanden gemessen (Zackon et al. 1976), (Patakas et al. 1978), (Criée & Laier-Groeneveld 1995), (Jones et al. 1995), (Montes de Oca & Celli 1998), (Marin et al. 1999). Eine genauere Differenzierung der Patienten mit COPD nahmen dabei die Autoren Zackon et al. (Zackon et al. 1976), Criée und Laier-Groeneveld (Criée & Laier-Groeneveld 1995), Jones et al. (Jones et al. 1995), Montes de Oca und Celli (Montes de Oca & Celli 1998) sowie Marin et al. (Marin et al. 1999) vor: In der Studie von Zackon et al. (Zackon et al. 1976) wurden nur eukapnische Patienten mit COPD im Vergleich zu gesunden Probanden

untersucht, in der Studie von Criée und Laier-Groeneveld hingegen nur hyperkapnische Patienten mit COPD (mittlerer  $\text{PCO}_2 \pm 1 \text{ SD}$ :  $49,2 \pm 4,9 \text{ mmHg}$ ) im Vergleich zu gesunden Probanden (Criée & Laier-Groeneveld 1995). Jones et al. untersuchten Patienten mit COPD (definiert als  $\text{FEV}_1 < 80\%$ ) im Vergleich zu gesunden Probanden (Jones et al. 1995). Montes de Oca und Celli untersuchten neben den gesunden Probanden eukapnische ( $\text{PaCO}_2 < 44 \text{ mmHg}$ ) und hyperkapnische ( $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$ ) Patienten mit COPD (Montes de Oca & Celli 1998). Dabei zeigte die hyperkapnische Atemantwort ( $\Delta\text{AMV}/\Delta\text{PETCO}_2$ ) jeweils signifikant geringere Werte zwischen den gesunden Probanden, den eu- sowie den hyperkapnischen Patienten mit COPD. In der Studie von Marin et al. wurden nur Patienten mit schwerer COPD (definiert als  $\text{FEV}_1 < 50\%$ ) im Vergleich zu gesunden Probanden untersucht (Marin et al. 1999).

Bislang gibt es keine Studien darüber, wie sich die hyperkapnische Atemantwort - gemessen als  $\Delta\text{AMV}/\Delta\text{PETCO}_2$  - bei den unterschiedlichen Schweregraden der COPD nach GOLD (s. Tabelle 1) verhält.

In unserer Studie kann nun gezeigt werden, dass mit zunehmendem Schweregrad der COPD die hyperkapnische Atemantwort - gemessen als  $\Delta\text{AMV}/\Delta\text{PETCO}_2$  - abnimmt (s. Abb. 10 und Tabelle 3). Dies zeigt sich schon beim Übergang von Stadium 0/1 zu Stadium 2 der COPD.

Zwar untersuchten wir in der vorliegenden Studie keine Vergleichsgruppe von gesunden Probanden, dennoch können wir uns durch Extrapolation unseres Ergebnisses (abnehmende hyperkapnische Atemantwort mit zunehmendem Schweregrad der COPD) der Aussage der oben genannten Literatur anschließen, dass Patienten mit COPD eine geringere hyperkapnische Atemantwort ( $\Delta\text{AMV}/\Delta\text{PETCO}_2$ ) im Vergleich zu gesunden Probanden aufweisen (Zackon et al. 1976), (Patakas et al. 1978), (Criée & Laier-Groeneveld 1995), (Jones et al. 1995), (Montes de Oca & Celli 1998), (Marin et al. 1999). Jones et al. untersuchten Patienten mit COPD (definiert als  $\text{FEV}_1 < 80\%$ ) im Vergleich zu gesunden Probanden und konnten eine signifikant geringere

hyperkapnische Atemantwort ( $\Delta AMV/\Delta P_{ETCO_2}$ ) bei den Patienten nachweisen (Jones et al. 1995). Dieses Patientenkollektiv entspricht in unserer Studie den Patienten ab Stadium 2 der COPD. Somit finden sich auch hier - wenn auch tendenziell - Übereinstimmungen. Auch deckt sich unser Ergebnis gut mit den Aussagen von Criée und Laier-Groeneveld (Criée & Laier-Groeneveld 1995) und Montes de Oca und Celli (Montes de Oca & Celli 1998), dass sowohl eu- als auch hyperkapnische Patienten mit COPD eine verminderte hyperkapnische Atemantwort ( $\Delta AMV/\Delta P_{ETCO_2}$ ) im Vergleich zu gesunden Probanden haben. In unserer Studie befinden sich die Patienten mit einer ausgeprägten Hyperkapnie ( $PaCO_2 > 48,5$  mmHg) im Stadium 4 der COPD (s. dazu auch Kap. 4.1). Somit deckt sich unser Ergebnis (wenn auch ohne signifikante Unterschiede) mit dem Ergebnis von Montes de Oca und Celli (Montes de Oca & Celli 1998), dass hyperkapnische Patienten im Vergleich zu den eukapnischen Patienten mit COPD eine geringere hyperkapnische Atemantwort ( $\Delta AMV/\Delta P_{ETCO_2}$ ) aufweisen. In der Studie von Marin et al. wurden nur Patienten mit schwerer COPD (definiert als  $FEV_1 < 50\%$ ) im Vergleich zu gesunden Probanden untersucht (Marin et al. 1999). Bei diesen Patienten wurde eine signifikant geringere hyperkapnische Atemantwort ( $\Delta AMV/\Delta P_{ETCO_2}$ ) im Vergleich zu gesunden Probanden gemessen. Dieses Patientenkollektiv entspricht in unserer Studie den Patienten im Stadium 3 und 4 der COPD. Somit finden sich auch hier gute Übereinstimmungen.

In unserer Studie zeigt sich, dass die hyperkapnische Atemantwort ( $\Delta AMV/\Delta P_{ETCO_2}$ ) bereits in Stadium 2 der COPD geringer ist als in Stadium 0/1 (s. Abb. 10 und Tabelle 3). Dies lässt vermuten, dass die Atemphysiologie der Patienten mit COPD schon in diesen frühen Stadien eingeschränkt ist und hebt die Wichtigkeit der Prophylaxe, Diagnostik und Therapie dieser Erkrankung hervor.

Des Weiteren zeigt sich in der vorliegenden Studie, dass die Patienten mit zunehmendem Schweregrad der COPD erst bei höheren  $P_{ETCO_2}$ -Werten mit der Atemantwort beginnen (s. Abb. 11). Letzteres könnte darauf zurückzuführen sein, dass die Patienten mit stärker werdender COPD schon erhöhte  $PCO_2$ -Ruhewerte im Blut aufweisen und eine Anpassung an diese hohen  $PCO_2$ -Werte stattgefunden hat.



Bekanntermaßen steigt die Bicarbonatkonzentration im Blut in Folge erhöhter  $\text{PCO}_2$ -Werte an. Abb. 9 bekräftigt diese Annahme: Die Bicarbonatkonzentration im Blut ( $\text{HCO}_3^-$ ) nimmt mit zunehmendem Stadium der COPD zu.

Zu bemerken bleibt, dass in unserer Pilotstudie die hyperkapnische Atemantwort - gemessen als  $\Delta\text{AMV}/\Delta\text{PETCO}_2$  - zwar deutliche Unterschiede zwischen den verschiedenen Stadien der COPD zeigt, diese Effekte jedoch nur als Tendenz zu werten sind, da die Veränderungen zwischen den Stadien der COPD kleiner sind als die Schwankungsbreite der Ergebnisse. Um zu prüfen ob diese Unterschiede signifikant sind, müsste man in zukünftigen Studien eine größere Fallzahl testen (s. dazu Kap. 5.2.6).

Um der Frage nachzugehen, ob die abnehmende Atemantwort ( $\Delta\text{AMV}/\Delta\text{PETCO}_2$ ) durch eine krankheitsbedingte mechanische Beeinträchtigung der Atemwege bedingt ist, wird in der vorliegenden Studie die Atemfrequenz- und die Atemzugvolumenänderung unter zunehmender Hyperkapnie betrachtet und mit ausgewählten Parametern der Lungenfunktion korreliert (siehe Kap. 4.5 und 5.3.4).

### **5.3.2 Die hyperkapnische Atemantwort - gemessen als $\Delta\text{P}_{0.1}/\Delta\text{PETCO}_2$ - in Abhängigkeit vom Stadium der COPD**

Einige Autoren haben bereits die Frage aufgegriffen, wie sich die hyperkapnische Atemantwort - gemessen als  $\Delta\text{AMV}/\Delta\text{PETCO}_2$  und  $\Delta\text{P}_{0.1}/\Delta\text{PETCO}_2$  - bei Patienten mit COPD verhält:

Whitelaw und Derenne waren der Ansicht, dass bei Patienten mit COPD das Atemminutenvolumen (AMV) aufgrund des hohen Atemwegswiderstands falsch niedrig sei und daher der Mundverschlussdruck ( $\text{P}_{0.1}$ ) besser zur Beschreibung des Atemantriebes geeignet wäre, da er unabhängig von der Lungenmechanik ist (Whitelaw & Derenne 1993), (Whitelaw et al. 1975). Zu dieser Thematik finden sich in der Literatur unterschiedliche Aussagen:

Es gibt Studien, bei denen Patienten mit COPD sowohl eine signifikant geringere hyperkapnische Atemantwort - gemessen als  $\Delta AMV/\Delta P_{ETCO_2}$  - als auch eine signifikant geringere hyperkapnische Atemantwort - gemessen als  $\Delta P_{0,1}/\Delta P_{ETCO_2}$  - im Vergleich zu gesunden Probanden aufweisen (Patakas et al. 1978), (Criée & Laier-Groeneveld 1995). In der Studie von Criée und Laier-Groeneveld wurden dabei nur hyperkapnische Patienten mit COPD (mittlerer  $PCO_2 \pm 1$  SD:  $49,2 \pm 4,9$  mmHg) im Vergleich zu gesunden Probanden untersucht (Criée & Laier-Groeneveld 1995).

In anderen Studien wurde bei Patienten mit COPD zwar eine signifikant geringere hyperkapnische Atemantwort - gemessen als  $\Delta AMV/\Delta P_{ETCO_2}$  - im Vergleich zu gesunden Probanden gemessen; ein Unterschied zwischen der hyperkapnischen Atemantwort - gemessen als  $\Delta P_{0,1}/\Delta P_{ETCO_2}$  - wurde jedoch nicht gefunden (Jones et al. 1995), (Montes de Oca & Celli 1998), (Marin et al. 1999). Diese Autoren teilten die Patienten mit COPD unterschiedlich ein: Jones et al. untersuchten Patienten mit COPD (definiert als  $FEV_1 < 80\%$ ) im Vergleich zu gesunden Probanden (Jones et al. 1995). Dabei war die hyperkapnische Atemantwort - gemessen als  $\Delta AMV/\Delta P_{ETCO_2}$  - bei den Patienten im Vergleich zu den gesunden Probanden signifikant geringer. Die hyperkapnische Atemantwort - gemessen als  $\Delta P_{0,1}/\Delta P_{ETCO_2}$  - hingegen zeigte keine Unterschiede zwischen den Patienten (Mittelwert  $\pm$  SD:  $0,30 \pm 0,21$  cmH<sub>2</sub>O/mmHg) und den gesunden Probanden (Mittelwert  $\pm$  SD:  $0,42 \pm 0,16$  cmH<sub>2</sub>O/mmHg). Montes de Oca und Celli untersuchten neben den gesunden Probanden eukapnische ( $PaCO_2 < 44$  mmHg) und hyperkapnische ( $PaCO_2 > 45$  mmHg) Patienten mit COPD (Montes de Oca & Celli 1998). Dabei zeigte die hyperkapnische Atemantwort ( $\Delta AMV/\Delta P_{ETCO_2}$ ) jeweils signifikant geringere Werte zwischen den gesunden Probanden, den eu- sowie den hyperkapnischen Patienten mit COPD. Die Werte der hyperkapnischen Atemantwort - gemessen als  $\Delta P_{0,1}/\Delta P_{ETCO_2}$  - hingegen schwankten innerhalb jeder der drei Gruppen (gesunde Probanden sowie eu- und hyperkapnischen Patienten mit COPD). Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht vorhanden. In der Studie von Marin et al. wurden nur Patienten mit schwerer COPD (definiert als  $FEV_1 < 50\%$ ) im Vergleich zu gesunden Probanden untersucht (Marin et al. 1999). Auch dort war die hyperkapnische Atemantwort

( $\Delta\text{AMV}/\Delta\text{PETCO}_2$ ) bei den Patienten mit schwerer COPD im Vergleich zu den gesunden Probanden signifikant geringer. Die Werte der hyperkapnischen Atemantwort - gemessen als  $\Delta\text{P}_{0.1}/\Delta\text{PETCO}_2$  - schwankten innerhalb der zwei Gruppen und es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den gesunden Probanden und den Patienten mit schwerer COPD.

In unsere Studie zeigt die hyperkapnische Atemantwort - gemessen als  $\Delta\text{P}_{0.1}/\Delta\text{PETCO}_2$  - zwischen den Stadien der COPD im Mittelwert, im Median, in den 25- und 75% Perzentilen und in den Minimal- und Maximalwerten Schwankungen (s. Tabelle 4). Statistisch signifikante Unterschiede können nicht nachgewiesen werden. Somit stimmen unsere Ergebnisse sehr gut mit den Studien von Jones et al. (Jones et al. 1995), Montes de Oca und Celli (Montes de Oca & Celli 1998) sowie Marin et al. (Marin et al. 1999) überein. Diese Autoren konnten bei Patienten mit COPD zwar eine signifikant geringere hyperkapnische Atemantwort - gemessen als  $\Delta\text{AMV}/\Delta\text{PETCO}_2$  - im Vergleich zu gesunden Probanden nachweisen, die Werte der hyperkapnischen Atemantwort - gemessen als  $\Delta\text{P}_{0.1}/\Delta\text{PETCO}_2$  - hingegen schwankten bei diesen Autoren innerhalb der jeweiligen Gruppen und selbst zwischen den gesunden Probanden und den Patienten mit COPD zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Der Vergleich zu den Methoden der oben genannten Autoren (Patakas et al. 1978), (Criée & Laier-Groeneveld 1995), (Jones et al. 1995), (Montes de Oca & Celli 1998), (Marin et al. 1999) sowie zu den Originalmethoden von Whitelaw et al. (Whitelaw et al. 1975) und Read (Read 1967) befindet sich in Kap. 5.2.2. In der vorliegenden Studie konnten wir eine gute Retest-Reliabilität nachweisen (s. dazu Kap. 4.6 und Kap. 5.2.5).

### 5.3.3 Korrelationen der Atemantwort ( $\Delta\text{AMV}/\Delta\text{PETCO}_2$ ) mit ausgewählten Parametern

Zu Korrelationen der hyperkapnischen Atemantwort ( $\Delta\text{AMV}/\Delta\text{PETCO}_2$ ) mit Parametern von Lungenfunktion und Blutgasanalyse bei Patienten mit COPD finden sich in der Literatur folgende Angaben: Jones et al. zeigten, dass bei Patienten mit COPD (definiert als  $\text{FEV}_1 < 80\%$ ) die HCVR signifikant positiv mit der  $\text{FEV}_1$  korreliert ( $r = 0,59$ ,  $p < 0,001$ ) (Jones et al. 1995). Patakas et al. konnten bei Patienten mit COPD eine signifikante negative Korrelation der hyperkapnischen Atemantwort mit dem Bicarbonat im Blut nachweisen ( $r = -0,670$ ,  $p < 0,001$ ), jedoch keine Korrelation mit  $\text{PCO}_2$  (Patakas et al. 1978). In einer Studie von Marin et al. zeigte die hyperkapnische Atemantwort ( $\Delta\text{AMV}/\Delta\text{PETCO}_2$ ) bei Patienten mit schwerer COPD (definiert als  $\text{FEV}_1 < 50\%$ ) signifikante positive Korrelationen mit  $\text{FEV}_1$  ( $r = 0,62$ ,  $p = 0,0006$ ) und FVC ( $r = 0,62$ ,  $p = 0,0008$ ) sowie eine signifikante negative Korrelation mit  $\text{PaCO}_2$  ( $r = -0,61$ ,  $p = 0,0009$ ) (Marin et al. 1999).

In der vorliegenden Studie untersuchten wir Patienten mit allen Stadien der COPD. Dabei zeigt die hyperkapnische Atemantwort - gemessen als  $\Delta\text{AMV}/\Delta\text{PETCO}_2$  - signifikante Korrelationen mit den ausgewählten Parametern, wie im Folgenden beschrieben:

Die hyperkapnische Atemantwort ( $\Delta\text{AMV}/\Delta\text{PETCO}_2$ ) zeigt signifikante positive Korrelationen mit  $\text{FEV}_1$  ( $r^2 = 0,398$ ,  $p < 0,001$ ),  $\text{FEV}_1/\text{FVC}$  ( $r^2 = 0,263$ ,  $p = 0,001$ ) und FVC ( $r^2 = 0,224$ ,  $p = 0,004$ ). Das bedeutet umgekehrt formuliert, dass die Patienten mit COPD mit zunehmender Atemwegsobstruktion - gemessen an der abnehmenden  $\text{FEV}_1$ ,  $\text{FEV}_1/\text{FVC}$  und FVC mit einer schwächeren Atemantwort ( $\Delta\text{AMV}/\Delta\text{PETCO}_2$ ) reagieren.

Des Weiteren konnten folgende signifikante Korrelationen gefunden werden:

Je höher der Atemwegswiderstand ( $R_{\text{tot}}$ ) der Patienten ist, desto schwächer deren hyperkapnische Atemantwort ( $\Delta\text{AMV}/\Delta\text{PETCO}_2$ ) ( $r^2 = 0,158$ ,  $p = 0,016$ ).

Je stärker die Lungenüberblähung - gemessen am ITGV - desto schwächer die hyperkapnische Atemantwort ( $\Delta\text{AMV}/\Delta\text{PETCO}_2$ ) der Patienten ( $r^2 = 0,336$ ,  $p < 0,001$ ).

Des Weiteren zeigt sich, dass mit zunehmender Bicarbonatkonzentration im Blut ( $\text{HCO}_3^-$ ) die Patienten mit einer abnehmenden Atemantwort ( $\Delta\text{AMV}/\Delta\text{PETCO}_2$ ) reagieren ( $r^2 = 0,259$ ,  $p = 0,002$ ).

Außerdem zeigt sich, dass je höher die Vitalkapazität (VC) der Patienten ist, desto stärker ist auch deren Atemantwort ( $\Delta\text{AMV}/\Delta\text{PETCO}_2$ ) ( $r^2 = 0,179$ ,  $p = 0,010$ ).

Vergleicht man unsere Ergebnisse mit der o.g. Literatur so kommt man zu folgendem Schluss: In unserer Studie korreliert - wie auch bei Jones et al. beschrieben (Jones et al. 1995) - die hyperkapnische Atemantwort ( $\Delta\text{AMV}/\Delta\text{PETCO}_2$ ) signifikant positiv mit der  $\text{FEV}_1$ . Dabei zeigen sich folgende Werte: In der vorliegenden Studie korreliert die hyperkapnische Atemantwort ( $\Delta\text{AMV}/\Delta\text{PETCO}_2$ ) mit  $r = 0,631$  ( $r^2 = 0,398$ ) und  $p < 0,001$  mit der  $\text{FEV}_1$ , in der Studie von Jones et al. mit  $r = 0,59$  und  $p < 0,001$  (Jones et al. 1995). Somit stimmen die Korrelationen sehr gut überein. Des Weiteren konnten wir - wie auch Patakas et al. (Patakas et al. 1978) - eine signifikante negative Korrelation der hyperkapnischen Atemantwort ( $\Delta\text{AMV}/\Delta\text{PETCO}_2$ ) mit der Bicarbonatkonzentration im Blut nachweisen. In unserer Studie zeigen die Werte dabei mit  $r = -0,509$  ( $r^2 = 0,259$ ) und  $p = 0,002$  ein ähnliches Ergebnis wie in der Studie von Patakas et al. ( $r = -0,670$ ,  $p < 0,001$ ) (Patakas et al. 1978). Marin et al. untersuchten im Gegensatz zu unserer Studie nur Patienten mit schwerer COPD (definiert als  $\text{FEV}_1 < 50\%$ ) (Marin et al. 1999); dennoch finden sich gute Übereinstimmungen mit unseren Ergebnissen: In der Studie von Marin et al. zeigte die hyperkapnische Atemantwort ( $\Delta\text{AMV}/\Delta\text{PETCO}_2$ ) bei den Patienten mit schwerer

COPD signifikante positive Korrelationen mit  $FEV_1$  ( $r = 0,62$ ,  $p = 0,0006$ ) und mit FVC ( $r = 0,62$ ,  $p = 0,0008$ ) (Marin et al. 1999). In der vorliegenden Studie untersuchten wir Patienten mit allen Stadien der COPD. Dabei zeigen sich ähnliche Werte: Die hyperkapnische Atemantwort ( $\Delta AMV/\Delta P_{ETCO_2}$ ) zeigt signifikante positive Korrelationen mit  $FEV_1$  mit  $r = 0,631$  ( $r^2 = 0,398$ ) und  $p < 0,001$  sowie mit FVC mit  $r = 0,473$  ( $r^2 = 0,224$ ) und  $p = 0,004$ .

Im Gegensatz zu Patakas et al. (Patakas et al. 1978) konnten Marin et al. eine signifikante negative Korrelation der hyperkapnischen Atemantwort ( $\Delta AMV/\Delta P_{ETCO_2}$ ) mit  $PaCO_2$  ( $r = -0,61$ ,  $p = 0,0009$ ) nachweisen (Marin et al. 1999). In der vorliegenden Studie verzichteten wir bewusst auf die Auswertung der  $PaCO_2$ -Werte der Patienten (s. dazu Kap. 4.1) und bevorzugten es als stabileren Parameter die Bicarbonatkonzentration im Blut ( $HCO_3^-$ ) darzustellen. Die Bicarbonatkonzentration im Blut ( $HCO_3^-$ ) steigt bekanntermaßen in Folge eines erhöhten  $PCO_2$ -Wertes an und wird unter Sauerstoffgabe nicht beeinflusst. In unserer Studie zeigt die hyperkapnische Atemantwort ( $\Delta AMV/\Delta P_{ETCO_2}$ ) eine signifikante negative Korrelation mit der Bicarbonatkonzentration im Blut ( $HCO_3^-$ ) mit  $r = -0,509$  ( $r^2 = 0,259$ ) und  $p = 0,002$ .

Wie bereits in Kapitel 1.5.2 beschrieben verändern sich bei Patienten mit fortschreitender COPD folgende Parameter: FVC,  $FEV_1$ ,  $FEV_1/FVC$  sowie VC nehmen ab und ITGV,  $R_{tot}$  und evt.  $HCO_3^-$  nehmen zu (Lorenz 2004). Dies trifft auch auf unser Patientenkollektiv zu (s. Abb. 9). In unserer Studie korreliert die hyperkapnische Atemantwort ( $\Delta AMV/\Delta P_{ETCO_2}$ ) in genau diesem Sinne mit den ausgewählten Parametern: Je höher die Atemwegsobstruktion - gemessen an der abnehmenden  $FEV_1$ ,  $FEV_1/FVC$ , FVC und VC - desto schwächer die Atemantwort der Patienten. Je höher der Atemwegswiderstand ( $R_{tot}$ ), die Lungenüberblähung (ITGV) und die Bicarbonatkonzentration im Blut ( $HCO_3^-$ ) desto schwächer die Atemantwort der Patienten. Zusammengefasst korreliert also die hyperkapnische Atemantwort ( $\Delta AMV/\Delta P_{ETCO_2}$ ) mit den Veränderungen der Parameter, die sich klassischerweise im Laufe einer COPD einstellen. Somit stimmen die Ergebnisse

unserer Studie mit der gängigen Literatur überein und zeigen darüber hinaus neue interessante Zusammenhänge.

#### **5.3.4 Korrelationen der Atemfrequenz- und der Atemzugvolumenänderung unter zunehmender Hyperkapnie mit ausgewählten Parametern**

In der gängigen Literatur gibt es bisher keine Angaben darüber, ob Patienten mit COPD unter der Rückatmungsmethode nach Read (Read 1967) eher mit einer Atemfrequenzänderung (Atemfrequenzänderung /  $\Delta P_{ETCO_2}$ ) oder einer Atemzugvolumenänderung (Atemzugvolumenänderung /  $\Delta P_{ETCO_2}$ ) reagieren und welche Korrelationen es dabei mit den Parametern der Lungenfunktion gibt. Eine Einschränkung des AZV unter der hyperkapnischen Atemantworttestung würde auf eine krankheitsbedingte mechanische Beeinträchtigung der Atemwege hindeuten. In der vorliegenden Studie werden daher unter der hyperkapnischen Atemantworttestung die Atemfrequenzänderung (Atemfrequenzänderung /  $\Delta P_{ETCO_2}$ ) sowie die Atemzugvolumenänderung (Atemzugvolumenänderung /  $\Delta P_{ETCO_2}$ ) dargestellt und mit ausgewählten Parametern der Lungenfunktion der Patienten korreliert. Zusammengefasst zeigen sich dabei folgende Ergebnisse:

Die Atemfrequenzänderung unter zunehmender Hyperkapnie (Atemfrequenzänderung /  $\Delta P_{ETCO_2}$ ) zeigt keine statistisch signifikanten Korrelationen ( $p > 0,05$ ) mit den Lungenfunktionsparametern  $FEV_1$  ( $r^2 = 0,036$ ),  $FEV_1/FVC$  ( $r^2 = 0,010$ ) und ITGV ( $r^2 = 0,003$ ). Dies bedeutet, dass die Atemfrequenzänderung /  $\Delta P_{ETCO_2}$  sehr variabel ist und unabhängig von den Lungenfunktionsparametern  $FEV_1$ ,  $FEV_1/FVC$  und ITGV der Patienten.

Ganz anders verhält sich die Atemzugvolumenänderung unter Hyperkapnie (Atemzugvolumenänderung /  $\Delta P_{ETCO_2}$ ): Hier zeigen sich signifikante positive Korrelationen ( $p < 0,01$ ) mit den Lungenfunktionsparametern  $FEV_1$  ( $r^2 = 0,497$ ) und  $FEV_1/FVC$  ( $r^2 = 0,284$ ) sowie eine signifikante negative Korrelation mit ITGV ( $r^2 = 0,242$ ). Dies bedeutet, dass die Patienten mit einer höheren  $FEV_1$  und  $FEV_1/FVC$

mit einer stärkeren Atemzugvolumenänderung /  $\Delta P_{ETCO_2}$  auf den Atemantworttest reagieren, als die Patienten mit niedrigeren FEV<sub>1</sub>- und FEV<sub>1</sub>/FVC-Parametern. Umgekehrt reagieren die Patienten mit einem höheren ITGV mit einer schwächeren Atemzugvolumenänderung /  $\Delta P_{ETCO_2}$ , als die Patienten mit einem niedrigeren ITGV.

Da das Atemminutenvolumen (AMV) das Produkt aus der Atemfrequenz (AF) und dem Atemzugvolumen (AZV) ( $AMV = AF \times AZV$ ) ist, lässt sich mit Hilfe obigen Ergebnisse die Frage beantworten, ob die Patienten mit COPD unter der hyperkapnischen Atemantworttestung eher mit einer Atemfrequenzänderung (Atemfrequenzänderung /  $\Delta P_{ETCO_2}$ ) oder einer Atemzugvolumenänderung (Atemzugvolumenänderung /  $\Delta P_{ETCO_2}$ ) reagieren:

Mit zunehmender Obstruktion - gemessen an den abnehmenden FEV<sub>1</sub>- und FEV<sub>1</sub>/FVC-Parametern - wird das AMV vorrangig über die verminderte Atemzugvolumenänderung /  $\Delta P_{ETCO_2}$  limitiert. Die AF scheint also das AMV dabei wenig zu beeinflussen bzw. variabler zu sein als das AZV. Ebenso verhält es sich bei zunehmender Lungenüberblähung - gemessen am ITGV: Das AMV wird hierbei auch vorrangig über die verminderte Atemzugvolumenänderung (Atemzugvolumenänderung /  $\Delta P_{ETCO_2}$ ) beeinflusst.

Zusammengefasst bestärken diese Ergebnisse die Hypothese, dass es sich bei der abnehmenden Atemantwort ( $\Delta AMV / \Delta P_{ETCO_2}$ ) bei Patienten mit COPD nicht um eine Atemantriebsstörung, sondern um eine krankheitsbedingte mechanische Beeinträchtigung der Atemwege handelt. Die Patienten können dann im Rahmen der hyperkapnischen Atemantworttestung das AMV - vorrangig über die verminderte Atemzugvolumenänderung (Atemzugvolumenänderung /  $\Delta P_{ETCO_2}$ ) - nicht steigern.

Unsere Ergebnisse bestärken die Aussagen von Criée und Laier-Groeneveld (Criée & Laier-Groeneveld 1995): Sie behaupteten, dass bei hyperkapnischen Patienten mit COPD grundsätzlich keine Atemantriebsstörung vorläge, sondern dass bei diesen



Patienten eine verminderte Ventilation in Kauf genommen werden muss um ein muskuläres Versagen der Atemmuskulatur zu vermeiden.

Unter körperlicher Belastung kann es bei Patienten mit COPD zu einer dynamischen Lungenüberblähung mit einem Anstieg des ITGV kommen. Dies ist das Ergebnis einer Studie von O'Donnell et al. und ist demnach eine wesentliche Ursache für Dyspnoe und Belastungsintoleranz (O'Donnell et al. 1997). Auf dieser Grundlage fanden Biesewig et al. heraus, dass die dynamische Überblähung auch durch eine willkürliche Hyperventilation auslösbar ist (Biesewig et al. 2006). Auch in unserer Studie kann es zusätzlichen zu einer dynamischen Überblähung gekommen sein. Dies kann den Effekt verstärkt haben, dass die Patienten mit einer geringeren Steigerung des AZV reagierten.

## 6. Zusammenfassung

### Hintergrund

Die chronisch obstruktive Atemwegserkrankung (COPD) ist eine sehr häufige Erkrankung der Atemwege und geht mit typischen Veränderungen der Parameter von Lungenfunktion und Blutgasanalyse einher. Bereits in einigen Studien wurde bei Patienten mit COPD die hyperkapnische Atemantwort - gemessen als  $\Delta AMV/\Delta P_{ETCO_2}$  und  $\Delta P_{0.1}/\Delta P_{ETCO_2}$  - mit der Rückatmungsmethode nach Read untersucht. Dabei zeigte sich bei Patienten mit COPD eine signifikant geringere hyperkapnische Atemantwort ( $\Delta AMV/\Delta P_{ETCO_2}$ ) im Vergleich zu gesunden Probanden. In machen Studien war auch die hyperkapnische Atemantwort - gemessen als  $\Delta P_{0.1}/\Delta P_{ETCO_2}$  - signifikant geringer, in anderen Studien hingegen zeigten sich dabei keine Unterschiede zwischen Patienten mit COPD und gesunden Probanden. Bislang gibt es keine Studien darüber, wie sich die hyperkapnische Atemantwort - gemessen als  $\Delta AMV/\Delta P_{ETCO_2}$  und  $\Delta P_{0.1}/\Delta P_{ETCO_2}$  - bei den unterschiedlichen Schweregraden der COPD nach GOLD verhält. Auch findet sich nur wenig Literatur zu Korrelationen der hyperkapnischen Atemantwort ( $\Delta AMV/\Delta P_{ETCO_2}$ ) mit Parametern von Lungenfunktion und BGA bei Patienten mit COPD. Des Weiteren gibt es keine Studien darüber, ob Patienten mit COPD unter Rückatmung eher mit einer Atemfrequenzänderung (Atemfrequenzänderung /  $\Delta P_{ETCO_2}$ ) oder einer Atemzugvolumenänderung (Atemzugvolumenänderung /  $\Delta P_{ETCO_2}$ ) reagieren und welche Korrelationen es dabei mit den Parametern der Lungenfunktion gibt.

### Fragestellungen

1. Wie verhält sich die hyperkapnische Atemantwort - gemessen als  $\Delta AMV/\Delta P_{ETCO_2}$  und  $\Delta P_{0.1}/\Delta P_{ETCO_2}$  - bei den unterschiedlichen Schweregraden der COPD nach GOLD?
2. Welche Korrelationen der hyperkapnischen Atemantwort ( $\Delta AMV/\Delta P_{ETCO_2}$ ) gibt es mit den Parametern von Lungenfunktion und BGA der jeweiligen Patienten?
3. Reagieren die Patienten mit COPD unter der hyperkapnischen Atemantworttestung eher mit einer Atemfrequenz- oder einer Atemzugvolumenänderung? Welche Korrelationen gibt es dabei mit den Parametern der Lungenfunktion der Patienten?

## **Methode**

Für die Messung wurden Patienten mit bekannter COPD aus der internistischen Abteilung des Universitätsklinikums Marburg rekrutiert. Der Rückatmungstest erfolgte mit der Standardmethode nach Read bzw. Whitelaw et al. Die hyperkapnische Atemantwort wurde dabei als Änderung des AMV bzw.  $P_{0,1}$  pro Zunahme des end-expiratorischen  $\text{CO}_2$ -Partialdruck ( $P_{\text{ETCO}_2}$ ), also  $\Delta\text{AMV}/\Delta P_{\text{ETCO}_2}$  [l/min/mmHg] bzw.  $\Delta P_{0,1}/\Delta P_{\text{ETCO}_2}$  [cmH<sub>2</sub>O/mmHg], gemessen. Ebenso erfolgte die Messung der Atemfrequenzänderung /  $\Delta P_{\text{ETCO}_2}$  [1/min/mmHg] und der Atemzugvolumenänderung /  $\Delta P_{\text{ETCO}_2}$  [l/mmHg].

## **Ergebnisse und Interpretationen**

1. Mit zunehmendem Schweregrad der COPD nimmt die hyperkapnische Atemantwort ( $\Delta\text{AMV}/\Delta P_{\text{ETCO}_2}$ ) ab. Dies zeigt sich schon beim Übergang von Stadium 0/1 zu Stadium 2. Die hyperkapnische Atemantwort - gemessen als  $\Delta P_{0,1}/\Delta P_{\text{ETCO}_2}$  - hingegen zeigt Schwankungen und keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Stadien der COPD.
2. In unserem Patientenkollektiv zeigen sich mit zunehmendem Schweregrad der COPD die typischen Veränderungen der Parameter von Lungenfunktion und BGA. Außerdem zeigt die hyperkapnische Atemantwort ( $\Delta\text{AMV}/\Delta P_{\text{ETCO}_2}$ ) signifikante positive Korrelationen ( $p < 0,05$ ) mit VC ( $r^2 = 0,179$ ), FVC ( $r^2 = 0,224$ ), FEV<sub>1</sub> ( $r^2 = 0,398$ ) und FEV<sub>1</sub>/FVC ( $r^2 = 0,263$ ) sowie signifikante negative Korrelationen ( $p < 0,05$ ) mit  $R_{\text{tot}}$  ( $r^2 = 0,158$ ), ITGV ( $r^2 = 0,336$ ) und  $\text{HCO}_3^-$  ( $r^2 = 0,259$ ).
3. Das AMV (= AZV x AF) wird im Rahmen der hyperkapnischen Atemantwort ( $\Delta\text{AMV}/\Delta P_{\text{ETCO}_2}$ ) bei Patienten mit COPD mit zunehmender Obstruktion und Lungenüberblähung vorrangig über das Verhältnis Atemzugvolumenänderung /  $\Delta P_{\text{ETCO}_2}$  limitiert: Hier zeigen sich signifikante positive Korrelationen ( $p < 0,01$ ) mit FEV<sub>1</sub> ( $r^2 = 0,497$ ) und FEV<sub>1</sub>/FVC ( $r^2 = 0,284$ ) und eine signifikante negative Korrelation mit dem ITGV ( $r^2 = 0,242$ ,  $p < 0,01$ ). Die Atemfrequenzänderung /  $\Delta P_{\text{ETCO}_2}$  hingegen zeigt keine statistisch signifikanten Korrelationen mit diesen Lungenfunktionsparametern.

## 7. Abkürzungsverzeichnis

|  |   |
|--|---|
| $\Delta AF / \Delta P_{ETCO_2}$ [l/min/mmHg]                   | = Steigung der Regressionsgeraden im $P_{ETCO_2}$ -AF-Diagramm                                |
| $\Delta AMV / \Delta P_{ETCO_2}$ [l/min/mmHg]                  | = Steigung der Regressionsgeraden im $P_{ETCO_2}$ -AMV-Diagramm                               |
| $\Delta AZV / \Delta P_{ETCO_2}$ [l/mmHg]                      | = Steigung der Regressionsgeraden im $P_{ETCO_2}$ -AZV-Diagramm                               |
| $\Delta P_{0.1} / \Delta P_{ETCO_2}$ [cmH <sub>2</sub> O/mmHg] | = Steigung der Regressionsgeraden im $P_{ETCO_2}$ - $P_{0.1}$ -Diagramm                       |
| AF [l/min]   | = Atemfrequenz  |
| AMV [l/min]  | = Atemminutenvolumen  |
| AZV [l]  | = Atemzugvolumen  |
| BGA  | = Blutgasanalyse  |
| COPD   | = <u>chronic obstructive pulmonary disease</u> = chronisch obstruktive Lungenerkrankung       |
| FEV <sub>1</sub> [l] bzw. [% des Sollwertes]                   | = forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde. Einsekundenkapazität                   |
| FEV <sub>1</sub> /FVC [%]                                      | = relative Einsekundenkapazität   |
| FVC [l] bzw. [% des Sollwertes]                                | = forcierte Vitalkapazität  |
| HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> [mmol/l]                         | = Bicarbonat  |
| HCVR   | = <u>hypercapnic ventilatory response</u> = hyperkapnische Atemantwort                        |
| ITGV [l] bzw. [% des Sollwertes]                               | = intrathorakales Gasvolumen  |
| $P_{0.1}$ [cmH <sub>2</sub> O]                                 | = Mundverschlussdruck = Munddruck 100 ms nach Inspirationsbeginn gegen verschlossenen Atemweg |
| PaCO <sub>2</sub> [mmHg]                                       | = arterieller CO <sub>2</sub> -Partialdruck   |
| PaO <sub>2</sub> [mmHg]  | = arterieller Sauerstoffpartialdruck  |
| PCO <sub>2</sub> [mmHg]  | = CO <sub>2</sub> -Partialdruck   |

|   |   |   |
|---|---|---|
| PETCO <sub>2</sub> [mmHg]                             | = | end-expiratorischer CO <sub>2</sub> -Partialdruck                                     |
| PETCO <sub>2</sub> bei AMV=0 [mmHg]                   | = | fiktiver Schnittpunkt der Geraden im PETCO <sub>2</sub> -AMV-Diagramm mit der x-Achse |
| pH  | = | negativer Logarithmus der H <sup>+</sup> -Konzentration                               |
| PO <sub>2</sub> [mmHg]                                | = | Sauerstoffpartialdruck  |
| R <sub>tot</sub> [kPa*s/l] bzw.<br>[% des Sollwertes] | = | totaler Atemwegswiderstand  |
| SaO <sub>2</sub> [%]                                  | = | Sauerstoffsättigung   |
| SD  | = | <u>s</u> tandard <u>d</u> eviation = Standardabweichung                               |
| TLC [l] bzw. [% des Sollwertes]                       | = | totale Lungenkapazität = Totalkapazität   |
| VC [l] bzw. [% des Sollwertes]                        | = | Vitalkapazität  |

## 8. Verzeichnis der Abbildungen

- Abb. 1: Antwortkurven der Atmungsregulation. Änderung des AMV im Verhältnis zur Änderung des arteriellen  $\text{PCO}_2$ , pH und des arteriellen  $\text{PO}_2$  (aus Richter 2007). 4
- Abb. 2: Statische Lungenvolumina. Vitalkapazität, Atemzugvolumen und Totkapazität (= totale Lungkapazität) gehören zu den statischen Lungenvolumina (Lorenz 2004) (Abb. aus (Scheid 2005)). 11
- Abb. 3: Dynamische Lungenvolumina. FCV und  $\text{FEV}_1$  gehören zu den dynamischen Lungenvolumina (Lorenz 2004) (Abb. aus (Scheid 2005)). 13
- Abb. 4: Graphische Darstellung der hyperkapnischen Atemantwort - gemessen als  $\Delta\text{AMV}/\Delta\text{PETCO}_2$  - am Beispiel eines 76-jährigen männlichen Patienten. Das Atemminutenvolumen (AMV) ist in Abhängigkeit vom end-expiratorischer  $\text{CO}_2$ -Partialdruck ( $\text{PETCO}_2$ ) aufgetragen. Es zeigt sich ein linearer Zusammenhang. Die Steigung der Regressionsgeraden entspricht der hyperkapnischen Atemantwort (HCVR). In diesem Fall beträgt sie 0,77 l/min/mmHg. 26
- Abb. 5: Graphische Darstellung der hyperkapnischen Atemantwort - gemessen als  $\Delta\text{P}_{0,1}/\Delta\text{PETCO}_2$  - am Beispiel eines 76-jährigen männlichen Patienten. Der Mundverschlussdruck ( $\text{P}_{0,1}$ ) ist in Abhängigkeit vom end-expiratorischer  $\text{CO}_2$ -Partialdrucks ( $\text{PETCO}_2$ ) aufgetragen. Es zeigt sich ein linearer Zusammenhang. Die Steigung der Regressionsgeraden entspricht der hyperkapnischen Atemantwort (HCVR). In diesem Fall beträgt sie 0,86 cmH<sub>2</sub>O/mmHg. 28
- Abb. 6: Versuchsaufbau des Rückatmungstests. Der Proband ist über das Mundstück mit dem System verbunden. Das Mundstück ist über mehrere Komponenten mit dem Rückatmungsbeutel verbunden (siehe Abb. 7). Weiterhin sind das am Ohr befestigte Pulsoximeter sowie die Nasenklammer zu erkennen. 29

- Abb. 7: Einzelne Komponenten des Versuchsaufbaus. Der Patient ist über das Mundstück (links) mit dem System verbunden. Anschließend folgen das  $P_{0,1}$ -Messgerät, der Filter, dann der Pneumotachograph und schließlich das T-Ventil, das die Verbindung zum Rückatmungsbeutel herstellt. 30
- Abb. 8:  $P_{0,1}$ -Messgerät. In der Mitte ist eine bewegliche Klappe zu erkennen, die sich in unregelmäßigen Abständen am Anfang einer beliebigen Inspiration verschließt. Dadurch wird der Mundverschlussdruck 100 ms nach Beginn der Inspiration ( $P_{0,1}$ ) ermittelt. 30
- Abb. 9: Parameter von Lungenfunktion und Blutgasanalyse jedes einzelnen Patienten in Abhängigkeit von seinem jeweiligen Stadium der COPD. Die Parameter von Lungenfunktion und Blutgasanalyse zeigen die typischen Veränderungen mit zunehmendem Schweregrad der COPD. 38
- Abb. 10: Die hyperkapnische Atemantwort - gemessen als  $\Delta AMV/\Delta P_{ETCO_2}$  - in Abhängigkeit vom Stadium der COPD (graphische Darstellung). Mit zunehmendem Schweregrad der COPD nimmt die hyperkapnische Atemantwort ab. Dies zeigt sich schon beim Übergang von Stadium 0/1 zu Stadium 2. 40
- Abb. 11: Die original Atemantwortkurven - gemessen als  $\Delta AMV/\Delta P_{ETCO_2}$  - gruppiert nach den Stadien der COPD. Die Patienten zeigen mit zunehmendem Schweregrad der COPD eine flachere Steigung der Atemantwortkurve und beginnen erst bei höheren  $P_{ETCO_2}$ -Werten mit der Atemantwort. 42
- Abb. 12: Korrelation der Atemantwort - gemessen als  $\Delta AMV/\Delta P_{ETCO_2}$  - mit der Vitalkapazität (VC). Es zeigt sich eine signifikante positive Korrelation mit  $r^2 = 0,179$  und  $p = 0,010$ . 45
- Abb. 13: Korrelation der Atemantwort - gemessen als  $\Delta AMV/\Delta P_{ETCO_2}$  - mit der forcierten Vitalkapazität (FVC). Es zeigt sich eine signifikante positive Korrelation mit  $r^2 = 0,224$  und  $p = 0,004$ . 46

- Abb. 14: Korrelation der Atemantwort - gemessen als  $\Delta\text{AMV}/\Delta\text{PETCO}_2$  - mit der Einsekundenkapazität ( $\text{FEV}_1$ ). Es zeigt sich eine signifikante positive Korrelation mit  $r^2 = 0,398$  und  $p < 0,001$ . 47
- Abb. 15: Korrelation der Atemantwort - gemessen als  $\Delta\text{AMV}/\Delta\text{PETCO}_2$  - mit der relativen Einsekundenkapazität ( $\text{FEV}_1/\text{FVC}$ ). Es zeigt sich eine signifikante positive Korrelation mit  $r^2 = 0,263$  und  $p = 0,001$ . 48
- Abb. 16: Korrelation der Atemantwort - gemessen als  $\Delta\text{AMV}/\Delta\text{PETCO}_2$  - mit dem Atemwegswiderstand ( $R_{\text{tot}}$ ). Es zeigt sich eine signifikante negative Korrelation mit  $r^2 = 0,158$  und  $p = 0,016$ . 49
- Abb. 17: Korrelation der Atemantwort - gemessen als  $\Delta\text{AMV}/\Delta\text{PETCO}_2$  - mit dem intrathorakalen Gasvolumen (ITGV). Es zeigt sich eine signifikante negative Korrelation mit  $r^2 = 0,336$  und  $p < 0,001$ . 50
- Abb. 18: Korrelation der Atemantwort - gemessen als  $\Delta\text{AMV}/\Delta\text{PETCO}_2$  - mit der Bicarbonatkonzentration im Blut ( $\text{HCO}_3^-$ ). Es zeigt sich eine signifikante negative Korrelation mit  $r^2 = 0,259$  und  $p = 0,002$ . 51
- Abb. 19: Korrelation der Atemfrequenzänderung /  $\Delta\text{PETCO}_2$  mit der Einsekundenkapazität ( $\text{FEV}_1$ ). Es zeigt sich keine statistisch signifikante Korrelation ( $r^2 = 0,036$  und  $p > 0,05$ ). 52
- Abb. 20: Korrelation der Atemzugvolumenänderung /  $\Delta\text{PETCO}_2$  mit der Einsekundenkapazität ( $\text{FEV}_1$ ). Es zeigt sich eine signifikante positive Korrelation mit  $r^2 = 0,497$  und  $p < 0,01$ . 53
- Abb. 21: Korrelation der Atemfrequenzänderung /  $\Delta\text{PETCO}_2$  mit der relativen Einsekundenkapazität ( $\text{FEV}_1/\text{FVC}$ ). Es zeigt sich keine statistisch signifikante Korrelation ( $r^2 = 0,010$  und  $p > 0,05$ ). 54
- Abb. 22: Korrelation der Atemzugvolumenänderung /  $\Delta\text{PETCO}_2$  mit der relativen Einsekundenkapazität ( $\text{FEV}_1/\text{FVC}$ ). Es zeigt sich eine signifikante positive Korrelation mit  $r^2 = 0,284$  und  $p < 0,01$ . 55



Abb. 23: Korrelation der Atemfrequenzänderung /  $\Delta P_{ETCO_2}$  mit dem intrathorakalen Gasvolumen (ITGV). Es zeigt sich keine statistisch signifikante Korrelation ( $r^2 = 0,003$  und  $p > 0,05$ ). 56

Abb. 24: Korrelation der Atemzugvolumenänderung /  $\Delta P_{ETCO_2}$  mit dem intrathorakalen Gasvolumen (ITGV). Es zeigt sich eine signifikante negative Korrelation mit  $r^2 = 0,242$  und  $p < 0,01$ . 57

## 9. Verzeichnis der Tabellen

|   |    |
|---|----|
| Tabelle 1: Klassifikation der COPD nach Schweregraden. Die Einteilung der COPD erfolgte in der vorliegenden Studie gemäß dem Pocket Guide nach GOLD (GOLD 2005).  | 19 |
| Tabelle 2: Anzahl der Patienten pro Stadium der COPD.   | 37 |
| Tabelle 3: Die hyperkapnische Atemantwort - gemessen als $\Delta\text{AMV}/\Delta\text{PETCO}_2$ - in Abhängigkeit vom Stadium der COPD (tabellarische Darstellung). Der Mittelwert, der Median, die 25- und 75% Perzentilen, der Minimal- und Maximalwert der hyperkapnischen Atemantworten - gemessen als $\Delta\text{AMV}/\Delta\text{PETCO}_2$ - nehmen von Stadium 0/1 zu Stadium 4 stetig ab.  | 41 |
| Tabelle 4: Die hyperkapnische Atemantwort - gemessen als $\Delta\text{P}_{0,1}/\Delta\text{PETCO}_2$ - in Abhängigkeit vom Stadium der COPD. Die Steigungen der Atemantwort ( $\Delta\text{P}_{0,1}/\Delta\text{PETCO}_2$ ) zeigen zwischen den Stadien der COPD im Mittelwert, im Median, in den 25- und 75% Perzentilen und in den Minimal- und Maximalwerten Schwankungen. Statistisch signifikante Unterschiede können nicht nachgewiesen werden. | 44 |
| Tabelle 5: Retest-Reliabilität der hyperkapnischen Atemantwort ( $\Delta\text{AMV}/\Delta\text{PETCO}_2$ ) bei 8 Patienten. Es zeigt sich eine signifikante Korrelation nach Pearson.   | 58 |
| Tabelle 6: Retest-Reliabilität der hyperkapnischen Atemantwort ( $\Delta\text{P}_{0,1}/\Delta\text{PETCO}_2$ ) bei 8 Patienten. Es zeigt sich eine signifikante Korrelation nach Pearson.   | 58 |

## 10. Literaturverzeichnis

- Biesewig, A., Lehnigk, B. & Magnussen, H. 2006, „Die dynamische Überblähung bei COPD entwickelt sich während Belastung und willkürlicher Hyperventilation“, *Pneumologie*, vol. 60, pp. 1-96.
- Campbell, E.J. & Howell, J.B. 1962, “Rebreathing method for measurement of mixed venous PCO<sub>2</sub>”, *British medical journal*, vol. 2, no. 5305, pp. 630-633.
- Chiang, L.L., Hung, T.C., Ho, S.C., Lin, H.C., Yu, C.T., Wang, C.H. & Kuo, H.P. 2002, “Respiratory response to carbon dioxide stimulation during low flow supplemental oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease”, *Journal of the Formosan Medical Association*, vol. 101, no. 9, pp. 607-615.
- Clark, T.J.H. 1968, “The ventilatory response to CO<sub>2</sub> in chronic airways obstruction measured by a rebreathing method”, *Clinical science*, vol. 34, pp. 559-568.
- Criée, C.P. 2003, „Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga zur Messung der inspiratorischen Muskelfunktion“, *Pneumologie*, vol. 57, pp. 98-100.
- Criée, C.P. & Laier-Groeneveld, G. 1995, Die Atempumpe: Atemmuskulatur und intermittierende Selbstbeatmung, Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York, pp. 1-75.
- Dahan, A., Nieuwenhuijs, D. & Teppema, L. 2007, “Plasticity of central chemoreceptors: effect of bilateral carotid body resection on central CO<sub>2</sub> sensitivity”, *PLoS medicine*, vol. 4, no. 7, pp. e239.

- GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) 2002, "Die Spirometrie zur Diagnose der COPD", viewed April 2011, <http://www.goldcopd.com>.
- GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) 2005, "Pocket Guide to COPD Diagnosis, Management and Prevention", viewed April 2011, <http://www.goldcopd.com>.
- GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) 2010, "Pocket Guide to COPD Diagnosis, Management and Prevention", viewed April 2011, <http://www.goldcopd.com>.
- Golenhofen, K 2006, Basislehrbuch Physiologie: Atmung und Säure-Base-Haushalt, 4th edn., Urban & Fischer Verlag bei Elsevier, München, pp. 251-284.
- Haldane, J.S. & Poulton, E.P. 1908, "The effects of want of oxygen on respiration", *The Journal of physiology*, vol. 37, no. 5-6, pp. 390-407.
- Haldane, J.S. & Priestley, J.G. 1905, "The regulation of the lung-ventilation", *The Journal of physiology*, vol. 32, pp. 225-266.
- Haldane, J. & Smith, J.L. 1892, "The physiological effects of air vitiated by respiration", *The Journal of pathology and bacteriology*, vol. 1, pp. 168-186.
- Jelkmann, W. 2007, „Atemgastransport“ in *Physiologie des Menschen*, eds. R.F. Schmidt & F. Lang, Springer Medizin Verlag, Heidelberg. pp. 803-815.

- Jennett, S. 1976, "Methods of studying the control of breathing in experimental animals and man", *Pharmacol. Ther., B.*, vol. 2, no. 4, pp. 683-716.
- Jennett, S & Short, H. 1973, "Assessment of respiratory chemosensitivity by a rebreathing method", *Br. J. Anaesth.*, vol. 45, no. 1, p. 119.
- Jones, R.L., Neary, J.M., Man, G.C. & Ryan, T.G. 1995, "Hypercapnic ventilation response in patients with lung disease: improved accuracy by correcting for ventilation ability", *Respiration*, vol. 62, no. 2, pp. 70-75.
- Kroegel, C., Reißig, A., Bonnet, R., Albes, J.M., Thole, H., Ollenschläger, G., Wahlers, T., Schneider, C.-P., Gillissen, A. & Costabel, U. 2003, „Aktuelle Entwicklungen in der Pneumologie 2002 - Teil 1“, *Medizinische Klinik*, vol. 98, pp. 30-56.
- Landmesser, C.M., Cobb, S., Peck, A.S. & Converse, J.G. 1957, "Respiratory responses to carbon dioxide transients in normal volunteers", *Anesthesiology*, vol. 18, no. 6, pp. 807-830.
- Linton, R.A., Poole-Wilson, P.A., Davies, R.J. & Cameron, I.R. 1973, "A comparison of the ventilatory response to carbon dioxide by steady-state and rebreathing methods during metabolic acidosis and alkalosis", *Clinical science and molecular medicine*, vol. 45, pp. 239-249.
- Lorenz, J 2004, Checkliste XXL Pneumologie: Lungenfunktionsprüfung, 2nd edn., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, pp. 13-59.
- Lungenärzte im Netz 2011, „COPD/Häufigkeit/Dritthäufigste Todesursache in Europa“, viewed April 2011, <http://www.lungenaerzte-im-netz.de/lin/show.php3?id=35&nodeid=>.

Marin, J.M., Montes de Oca, M., Rassulo, J. & Celli, B.R. 1999, "Ventilatory drive at rest and perception of exertional dyspnea in severe COPD", *Chest*, vol. 115, no. 5, pp. 1293-3000.

Miescher-Rüsch, F. 1885, „Bemerkungen über die Lehre von den Atembewegungen“, *Arch. Anat. Physiol.*, Leipzig, pp. 355-380.

Montes de Oca, M. & Celli, B.R. 1998, "Mouth occlusion pressure, CO<sub>2</sub> response and hypercapnia in severe chronic obstructive pulmonary disease", *European respiratory journal*, vol. 12, no. 3, pp. 666-671.

O'Donnell, D.E., Bertley, J.C., Chau, L.K. & Webb, K.A. 1997, "Qualitative aspects of exertional breathlessness in chronic airflow limitation: pathophysiologic mechanisms", *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 155, no. 1, pp. 109-115.

Pandit, J.J., Mohan, R.M., Paterson, N.D. & Poulin, M.J. 2003, "Cerebral blood flow sensitivity to CO<sub>2</sub> measured with steady-state and Read's rebreathing methods", *Respiratory physiology & neurobiology*, vol. 137, no. 1, pp. 1-10.

Patakas, D., Louridas, G., Argyropoulou, P. & Stavropoulos, C. 1978, "Respiratory drive in patients with chronic obstructive pulmonary disease", *Respiration*, vol. 36, no. 4, pp. 194-200.

Read, D.J. 1967, "A clinical method for assessing the ventilatory response to carbon dioxide", *Australasian annals of medicine*, vol. 16, no. 1, pp. 20-32.

Read, D.J. & Leigh, J. 1967, "Blood-brain tissue PCO<sub>2</sub> relationships and ventilation during rebreathing", *Journal of applied physiology*, vol. 23, no. 1, pp. 53-70.

- Richter, D.W. 2007, „Atemregulation“ in *Physiologie des Menschen*, eds. R.F. Schmidt & F. Lang, Springer Medizin Verlag, Heidelberg, pp. 786-802.
- Scheid, P. 2005, „Atmung“ in *Physiologie*, eds. R. Klinke, H.-C. Pape & S. Silbernagel, 5th edn., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, pp. 255-310.
- Schmidt, V. 2002, „Normwerte der hypoxischen und hyperkapnischen Atemantwort“, Philipps-Universität Marburg (Dissertation).
- Schulze Lohoff, B. 2010, „Geschlechtsspezifische Unterschiede der hyperkapnischen Chemosensitivität bei lungengesunden Probanden über 60 Jahre“, Philipps-Universität Marburg (Dissertation).
- Strachova, Z. & Plum, F. 1973, “Reproducibility of the rebreathing carbon dioxide test using an improved method”, *Am. Rev. Resp. Dis.*, vol. 107, no 5, pp. 864-869.
- Ulmer, W.T., Nolte, D., Lecheler, J. & Schäfer, T. 2001, *Die Lungenfunktion: Ventilation und Atemregulation*, 6th edn., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, pp. 16-24.
- Versorgungsleitlinien 2011: Nationale VersorgungsLeitlinie COPD Langfassung April 2011, viewed April 2011,  
[http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/copd/pdf/nvl\\_copd\\_lang.pdf](http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/copd/pdf/nvl_copd_lang.pdf).
- Vogelmeier, C., Buhl, R., Criée, C.P., Gillissen, A., Kardos, P., Köhler, D., Magnussen, H., Morr, H., Nowak, D., Pfeiffer-Kascha, D., Petro, W., Rabe, K., Schultz, K., Sitter, H., Teschler, H., Welte, T., Wettengel, R. & Worth, H. 2007, „Leitlinie der Deutschen

Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD)“, *Pneumologie*, vol.61, no.5, pp e1-40.

Whitelaw, W. A., Derenne, J.P. & Milic-Emili, J. 1975, “Occlusion pressure as a measure of respiratory center output in conscious man”, *Respiration physiology*, vol. 23, no. 2, pp. 181-199.

Whitelaw, W. A. & Derenne, J.P.1993, “Airway occlusion pressure”, *Journal of applied physiology*, vol. 74, no. 4, pp. 1475-1483.

Zackon, H., Despas, P.J. & Anthonisen, N.R. 1976, “Occlusion pressure responses in asthma and chronic obstructive pulmonary disease”, *Am. Rev. Resp. Dis.*, vol. 114, no. 5, pp. 917-927.



## 11. Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Damen und Herren:

|              |            |              |            |
|--------------|------------|--------------|------------|
| Adamkiewicz  | Grundmann  | Lang         | Sassen     |
| Arnold       | Grzeschik  | Lenz         | Schäfer    |
| Aumüller     | Gudermann  | Lill         | Schmidt    |
| Basler       | Herrmann-  | Lohoff       | Schmidt    |
| Baum         | Lingen     | Maier        | Schrader   |
| Becker       | Hertl      | Maisch       | Schrader   |
| Benes        | Hofmann    | Mandrek      | Seitz      |
| Berger       | Hoyer      | Moll         | Steiniger  |
| Boudriot     | Jungclas   | Moosdorf     | Stiletto   |
| Cetin        | Kill       | Müller       | Tibesku    |
| Christiansen | Kim-Berger | Mutters      | Vogelmeier |
| Czubayko     | Klenk      | Neubauer     | Wagner     |
| Daut         | Klose      | Oertel       | Weihe      |
| Eilers       | König      | Pagenstecher | Weiler     |
| Feuser       | Koolmann   | Radsak       | Werner     |
| Gerdes       | Krause     | Remschmidt   | Westermann |
| Görg         | Krieg      | Renz         | Wulf       |
| Gotzen       | Kroll      | Richter      |            |
| Griss        | Kuhlmann   | Rothmund     |            |

Meine akademischen Lehrer in Homburg (Saar) waren die Herren:

Pfreundschuh

Sybrecht

## **12. Danksagung**

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Heinrich F. Becker für die freundliche Überlassung des Themas und die jederzeit angenehme und unkomplizierte Zusammenarbeit.

Für ihre Unterstützung bei der Patientenrekrutierung danke ich Dr. med. Christian Reinke sowie der leitenden MTA Barbara Elsner. Ebenso möchte ich Roland Koch für die Unterstützung während des praktischen Teils der Arbeit danken.

Meiner Freundin und Kommilitonin Dr. med. Barbara Schulze Lohoff danke ich für die gegenseitige Beratung und Motivation während unserer gemeinsamen Dissertationszeit.

Herrn Dipl.-Psych. Thomas Ploch möchte ich für seine schnelle und wertvolle Unterstützung beim statistischen Teil der Arbeit danken.

Mein Dank gilt außerdem Herrn Prof. Dr. Volker Groß, der als permanenter Ansprechpartner für theoretische und praktische Fragenstellungen jederzeit freundlich und geduldig zur Verfügung stand.

Ganz herzlich danke ich meinem Mann Dipl.-Ing. (TH) Hans Joachim Krauß für seine Hilfe in allen Fragen der EDV sowie seine liebevolle Unterstützung und Motivation während der gesamten Dissertationszeit.

Ebenso möchte ich mich bei meinen Eltern Inge Graser und Dr. med. Matthias Mehl bedanken, die mir Studium und Promotion ermöglicht haben.

Schließlich möchte ich allen Patienten und Patientinnen ganz herzlich danken, die sich freiwillig und unentgeltlich für die Messungen zur Verfügung gestellt haben.